

Aus der Neuro - Psychiatrischen Klinik der
Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. U. H. Peters

Das klinische Wirkungsprofil des Neuroleptikums Penfluridol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Winfried Trimborn
aus Ludwigshafen

Mainz 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0103

Aus der Neuro - Psychiatrischen Klinik der
Johannes - Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. U. H. Peters

Das klinische Wirkungsprofil des Neuroleptikums Penfluridol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Winfried Trimborn
aus Ludwigshafen

Mainz 1971



Dekan: Prof.Dr.A.Mayet
Referent: Prof.Dr.K.Heinrich
Korreferent: Prof.Dr.U.H.Peters

Herrn Prof.Dr.K.Heinrich möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Dissertation und für die Hilfe und Beratung bei der Durchführung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	1
I. Zielsetzung	1
II. Problematik der Methode	2
B. Methodik der Untersuchung	4
I. Stadieneinteilung	4
1. Stadium I: Vorauswahl	4
2. Stadium II: Endauswahl	4
3. Stadium III: Vergleich Penfluridol - Basistherapie	5
4. Stadium IV: Doppel-Blind-Versuch Penfluridol - Placebo	5
II. Versuchsplan	6
III. Dokumentation	6
1. Anamnestische Befunddokumentation Erhebungsmethodik	6
2. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg Erhebungsmethodik	6
3. Dokumentationsbeleg zur Erhebung des somatischen Befundes; Erhebungsmethodik	8
IV. Handschrifttest	8
1. Methodik der Durchführung	8
2. Bewertung	8
V. Methodik der statistischen Auswertung	9
C. Medikamente	
I. Penfluridol	11
1. Strukturformel	11
2. Pharmakologie	11
3. Dosierung	12
II. Medikamente der sogenannten Basistherapie	13
III. Placebo	15
IV. Antiparkinsonpräparate	15
V. Sonstige Medikamente	15
D. Patienten und ihre anamnestische Befunddokumentation	
I. Auswahl der Patienten	16
II. Gruppenbildung	17

II

III. Anamnestische Befunddokumentation	17
IV. Arten der Erkrankung	18
V. Zusätzliche psychische Erkrankungen	19
VI. Zusätzliche körperliche Erkrankungen	19
E. Ausfälle	
I. Ausfälle unter Placebo	20
1. in Stadium II	20
2. in Stadium IV	20
II. Ausfälle unter Penfluridol	20
1. in Stadium III	20
a. Anzahl und Zeitpunkt der ausgeschied. Patienten	20
b. Ursachen der Ausfälle	22
c. Ergebnisse des statistischen Vergleichs mit der Penfluridol-Gruppe	23
d. Die Basistherapie der ausgeschied. Patienten	24
e. Dosierung von Penfluridol	25
f. Arten ihrer Erkrankung, Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer	26
2. in Stadium IV	26
a. Anzahl und Zeitpunkt	26
b. Ursachen	26
c. Dosierung von Penfluridol	26
IV. Sonstige Ausfälle	27
F. Ergebnisse der Gesamtuntersuchung	
I. Ergebnisse aus Stadium III: Penfluridol - Basistherapie	28
Graphische Darstellung und Signifikanzprüfungen	
1. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg	
2. Dokumentationsbeleg des somatischen Befundes	
II. Ergebnisse aus Stadium IV: Penfluridol - Placebo	43
Graphische Darstellung und Signifikanzprüfungen	
1. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg	
2. Dokumentationsbeleg des somatischen Befundes	
III. Handschrifttest	50
Graphische Darstellung und Signifikanzprüfungen	
Schriftprobe	52
IV. Zusammenfassende Darstellung der statistischen Signifikanzprüfungen	53

III

V. Extrapyramidale Begleitwirkungen von Penfluridol	54
VI. Blutdruck, Gewicht	55
G. Diskussion	56
H. Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	65
Anhang	

A. Einleitung

Das Neuroleptikum Penfluridol, ein Diphenylbutylpiperidin-Derivat, zeichnet sich gegenüber den bisherigen Neuroleptika durch eine ausgeprägte Depotwirkung aus und ist oral verabreichbar (JANSSEN, NIEMEGEERS, SCHELLEKENS, LENAERTS, VERBRUGGEN, VAN NUETEN, SCHAPER;26). Ziel dieser Arbeit ist es, Penfluridol hinsichtlich seiner neuroleptischen Potenz und seiner Nebenwirkungen an einer ausgesuchten schizophrenen Patientengruppe mit Hilfe standardisierter anamnestischer, somatischer und psychopathologischer Befundbelege zu untersuchen.

Ergebnisse von Tierversuchen, wie die spezifische Inhibition der Apomorphin- und Amphetamin-Stereotypien bei Ratten, die Hemmung des Apomorphinreizes bei Hunden, wiesen auf die ausgeprägte Depotwirkung hin (JANSSEN u.a., 26). Erste klinische Untersuchungen berichteten von positiven Ergebnissen, sowohl was den antipsychotischen Effekt als auch die Depotwirkung betrifft (BARO, BRUGMANS, DOM und VAN LOMMEL, 3).

Die Untersuchung, die vom 15. Februar 1970 bis 3. Juni 1970 an der Landesnervenklinik Alzey* durchgeführt wurde, umfaßt vier Stadien. An eine Vorauswahl der Patienten (Stadium I) schloß sich die Ausscheidung der ohne neuroleptische Therapie nicht dekompenzierenden Schizophrenen an (Stadium II). Im Stadium III wurde Penfluridol mit der sogenannten Basistherapie verglichen. Verschiedene Neuroleptika wurden dabei in ihrer Gesamtheit Penfluridol gegenübergestellt. Die Untersuchung wurde mit einem Doppel-Blind-Versuch (Penfluridol : Placebo) abgeschlossen (Stadium IV).

Die Auswertung erfolgte mittels der statistischen Datenanalyse. Wegen der geplanten hohen Fallzahl wurde bei dieser pharmakopsychiatrischen Untersuchung weitgehend auf die deskriptive Methode verzichtet.

I. Zielsetzung

Nach HEINRICH (21) verspricht die Anwendung von neuroleptischen Substanzen mit Depotwirkung für die stationäre und ambulante Behandlung schizophrener Psychosen erhebliche Vorteile, wenn folgenden Bedingungen erfüllt werden:

* Herrn Medizinaldirektor Dr.Schlotmann, den Ärzten und dem Pflegepersonal danke ich für die Ermöglichung der Prüfung.

1. daß sie sich durch einen guten antipsychotischen Effekt auszeichnen; 2. daß ihre Begleitwirkungen quantitativ und qualitativ erträglich sind; 3. daß sie eine ausreichende Depotwirkung aufzeigen.

Hieraus ergeben sich schon die Fragen, wie sie auch bei vielen anderen pharmakopsychiatrischen Untersuchungen formuliert worden sind. Ihre Beantwortung soll Ziel dieser Arbeit sein.

Die für die psychiatrische Therapie wichtigsten neuroleptischen Wirkungen bestehen in der Manifestationshinderung paranoiden, halluzinatorischer und sonstiger psychotischer Phänomene (HEINRICH;19). Entsprechend zielt die Therapie auf akustische Halluzinationen, Halluzinationen der Körperfühlsphäre, Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten, Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn, (z.B. Größenideen), Störungen der Ichhaftigkeit des Erlebens wie Gedankenabreißen, Gefühl "des Gemachten", Selbstentfremdungserlebnisse, weiterhin auf Angst, Traurigkeit, Erregung oder Stupor (HEINRICH;20,22).

Als körperliche Begleitwirkung neuroleptischer Substanzen ist das pharmakogene Parkinson-Syndrom besonders charakteristisch. Außerdem rufen Neuroleptika durch Einwirkung auf die extrapyramidalen Stammhirnganglien paroxysmale Dyskinesien (z.B. "Zungen-Schlund-Syndrom"), Akathisie, Tasikinese und späte Hyperkinesen hervor.

Ein potentes Neuroleptikum muß die Forderung nach der Einwirkung auf die genannten psychopathologischen Symptome erfüllen und extrapyramidale Effekte haben.

Die Aufgabe dieser Untersuchung ist in folgenden Fragen zusammenzufassen:

1. Wirkt Penfluridol auf die genannten psychopathologischen Symptome ein?
2. Hat Penfluridol extrapyramidale Begleiteffekte?
3. Welche Zielsymptome lassen sich aufzeigen, die sich mit Penfluridol am wirkungsvollsten angehen lassen?

II. Problematik der Methode

In der Versuchsplanung und in der Auswertung stützt sich die Untersuchung auf die Datenanalyse.

Auch bei dieser Untersuchung war von vorneherein klar, daß sich eine Reihe von wichtigen psychopathologischen Gegebenheiten einer

quantitativ messenden Analyse entziehen. So wird man, wie BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und SCHMITT (6) betonen, die pharmakogene Intensitätsänderung einer Wahnstimmung am besten deskriptiv erfassen können. Die deskriptive Verfahrensweise sei jedoch zweifellos durch ein erhebliches Maß an Subjektivität belastet, was zumindest die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersucher beeinträchtigt.

Immer wieder wird aber festgestellt, daß die Statistik die einzige Methode darstelle, die die Beurteilung zufallsbeeinflußter (stochastischer) Größen nach soliden, reproduzierbaren, auf logisch-mathematischen Überlegungen beruhenden Regeln erlaube (HELMCHEN;24). SCHMITT (34) betont freilich, daß die Klärung kausaler Zusammenhänge nicht von statistischen Analysen erwartet werden dürften. Diese vermittelten Korrelationen gäben Hinweise auf ausdeutbare Möglichkeiten und deckten Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten oft dort auf, wo sie infolge der Unübersichtlichkeit eines Materials sonst verborgen geblieben wären. Umgekehrt schütze die statistische Bearbeitung einer Beobachtungsreihe vor Fehlschlüssen aus zufällig modifizierten Resultaten. - Es wird natürlich darauf hingewiesen, daß auch diese Methode subjektive, im Patienten und im Untersucher begründete Faktoren nicht völlig ausschalten könne (BENTE u.a.;6). Die Quantifizierbarkeit im psychologischen Experiment - und ein solches ist auch eine pharmakopsychiatrische Untersuchung - habe Grenzen, die nicht zu Gunsten einer pseudonaturwissenschaftlichen Exaktheit überschritten werden dürfe.

BENTE u.a. (5) weisen darauf hin, daß die klinische Prüfung psychotroper Medikamente sich nicht auf die Registrierung bestimmter therapeutischer Effekte beschränken dürfe. Ein solches Verfahren müsse 1. alle das klinische Gesamtwirkungsspektrum erfahrungsgemäß kennzeichnenden Effekte erfassen, 2. die Möglichkeit bieten, quantitative Abstufungen in der Ausprägung der einzelnen Wirkungen festzuhalten. Zwei Problemkreise gelte es dabei zu erfassen: Der eine Fragenkomplex sei klinisch-pharmakologischer Art. Er betreffe die Erfassung des klinischen Wirkungsspektrums einer Substanz. Der zweite Fragenkomplex sei klinisch-therapeutischer Art. In seinem Mittelpunkt stehe die Frage nach der therapeutischen Verwendbarkeit eines Pharmakons. Methodisches Kernstück eines solchen Unternehmens sei die symptomatologische Aufschlüsselung des psychi-

schen Befundes.

Möglichkeiten hierfür bieten die Rating Scales, wie sie in dieser Untersuchung verwendet werden, die eine nach Einzelnoten abgestufte Registrierung aktueller Verhaltensweisen und Krankheitssymptomen zulassen. Die Belege und der Dokumentationsbogen zur Erhebung des psychopathologischen Befundes wurden in Anlehnung an HAMILTON (17), OVERALL (30), VENABLES (35), und WING (36) zusammengestellt, während der somatologische Befundbogen auf das AMP-System (1) zurückgeht.

Die Versuchsplanung stützt sich auf die Arbeit von QUASCHNING (33), wurde jedoch um eine Versuchsphase gekürzt, da eine solche Untersuchung Klinik und Patienten erheblich belastet. Die statistische Bearbeitung wurde gegenüber der genannten Arbeit erweitert.

B. Methodik der Untersuchung

I. Stadieneinteilung

1. Stadium I: Vorauswahl

Zuerst wurden aus den Krankengeschichten, dann durch die Erstexploration Patienten ausgewählt, die eine produktive schizophrene Symptomatik von mindestens 1 1/2 Jahren Dauer aufwiesen, welche entweder zur Zeit bestand oder in der Anamnese verzeichnet war. Die Patienten sollten in den letzten vier Wochen möglichst unter der gleichen Therapie gestanden haben.

Patienten mit erheblichen schizophrenen Defekten, Patienten mit einer Paropschizophrenie (bei Schwachsinn stärkeren Grades) und senile Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

2. Stadium II: Endauswahl (Placeboapplikation)

Zweck der Placebophase war es, die Patienten aus dem Versuch auszuschließen, bei denen sich während einer vierwöchigen Therapiepause keine Dekompensationserscheinungen ihrer Psychose zeigten. Es sollte vermieden werden, therapieunabhängige Remissionen als Therapieerfolge zu verkennen. Daher wurden alle Medikamente, die zur kliniküblichen Therapie der Psychose der Patienten eingesetzt waren, abgesetzt und an deren Stelle Placebo gegeben. Dabei wurde Placebo schon als Versuchspräparat "Psychosan" eingeführt, so daß weder die Patienten noch das Pflegepersonal über den Inhalt informiert waren.

Zu Vergleichszwecken wurden die Patienten nach der Endauswahl in zwei Gruppen eingeteilt. Es wurden Paare gebildet, die nach

Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung einander entsprachen.

Sobald im Stadium II unter Placebo Dekompensationserscheinungen der Psychose eines Patienten auftraten, wurde der Patient sofort als Paarling zufallsmäßig der Gruppe A oder der Gruppe B zugeordnet, d.h. er wurde auf Penfluridol oder auf die ursprüngliche Basistherapie umgestellt. Es wurde in keinem Falle eine volle Dekompensation abgewartet. Nach EICKE (11) wurden "Vorsymptome" (Gereizt- und Verstimmtsein ohne Grund) als Prodromalerscheinungen einer beginnenden Dekompensation der Psychose aufgefaßt, um das Risiko und die Belastung für die Patienten möglichst gering zu halten, da auch entsprechende Bedenken von der Klinik geäußert wurden. Denn einige Stationen waren teils offen und nicht den ganzen Tag von Schwestern besetzt.

3. Stadium III: Vergleich Penfluridol - Basistherapie

Für die Dauer von vier Wochen wurde der Gruppe A das Versuchspräparat Penfluridol und der Gruppe B die ursprüngliche Basistherapie verabreicht, um die Therapieerfolge miteinander vergleichen zu können.

4. Stadium IV: Doppel-Blind-Versuch

Daran schloß sich ein Doppel-Blind-Versuch an, in dem die Gruppe C mit Penfluridol und die Gruppe D mit Placebo versorgt wurde.

Von den aus Stadium III noch zur Verfügung stehenden Patienten wurden erneut Paare gebildet, die einander nach Geschlecht, Alter, Dauer der Erkrankung und, soweit diese Kriterien noch einen Spielraum zuließen, in der Symptomatik entsprachen.

Der Doppel-Blind-Versuch wurde nach den üblichen Regeln durchgeführt. Die Penfluridol- und Placebotabletten waren mit "Psychosan 5" bezeichnet und wurden jedem Patienten in einem eigenen Fläschchen zugeteilt.

Alle Patienten erhielten zu Anfang des Doppel-Blind-Versuchs keine Zugabe von Antiparkinsonpräparaten, auch die nicht, welche im Stadium III unter der Penfluridol-Therapie Biperiden (Akineton^R) erhalten hatten. Dadurch sollte vermieden werden, bei eventueller Placeboverabreichung im Stadium IV eine Exazerbation durch Antiparkinsonmittel hervorzurufen, da diese Delirien erzeugen können (DEGKWITZ,9; HELMCHEN,23). Traten jedoch während des Versuchs extrapyramidale Begleitwirkungen auf, so wurde in diesen Fällen Biperiden verabreicht.

Bei einer sich anbahnenden Dekompensation der Psychose wurden die Patienten vorzeitig wieder der Basistherapie zugeführt, d.h. der

Patient stand dann nicht volle vier Wochen unter Versuchsbedingungen. Wie sonst wurde bei der Umstellung auf die Basistherapie die Befunddokumentation vorgenommen und der statistischen Auswertung zugeführt. Die im Doppel-Blind-Versuch unter der Penfluridol-Therapie vorzeitig ausgeschiedenen Patienten wurden jedoch nicht als echt ausgefallene Patienten gewertet, da wegen der Bedingungen des Doppel-Blind-Versuchs keine Dosiserhöhung möglich war.

Für Notfälle stand dem Untersucher eine Liste zur Verfügung, die angab, welcher Patient unter Placebo- oder Penfluridol-Medikation stand. Sie war von der am Versuch unbeteiligten Person angefertigt worden.

II. Versuchsplan

Etwas schematisiert stellt Abbildung 1 die Gesamtuntersuchung dar. Sie besteht zeitlich aus vier Stadien. Stadium II dauerte maximal vier Wochen, Stadium III und IV je vier Wochen.

III. Dokumentation

Am Ende eines jeden Stadiums wurde eine Exploration der Patienten mit einer Befunddokumentation durchgeführt. Sie bestand aus einem psychopathologischen Teil mit 27 Fragen und einem Teil mit 61 Fragen zur Registrierung des somatischen Befundes. Im Stadium I wurde außerdem eine anamnestiche Dokumentation mit 11 Fragen erstellt.

1. Anamnestiche Befunddokumentation - Erhebungsmethodik

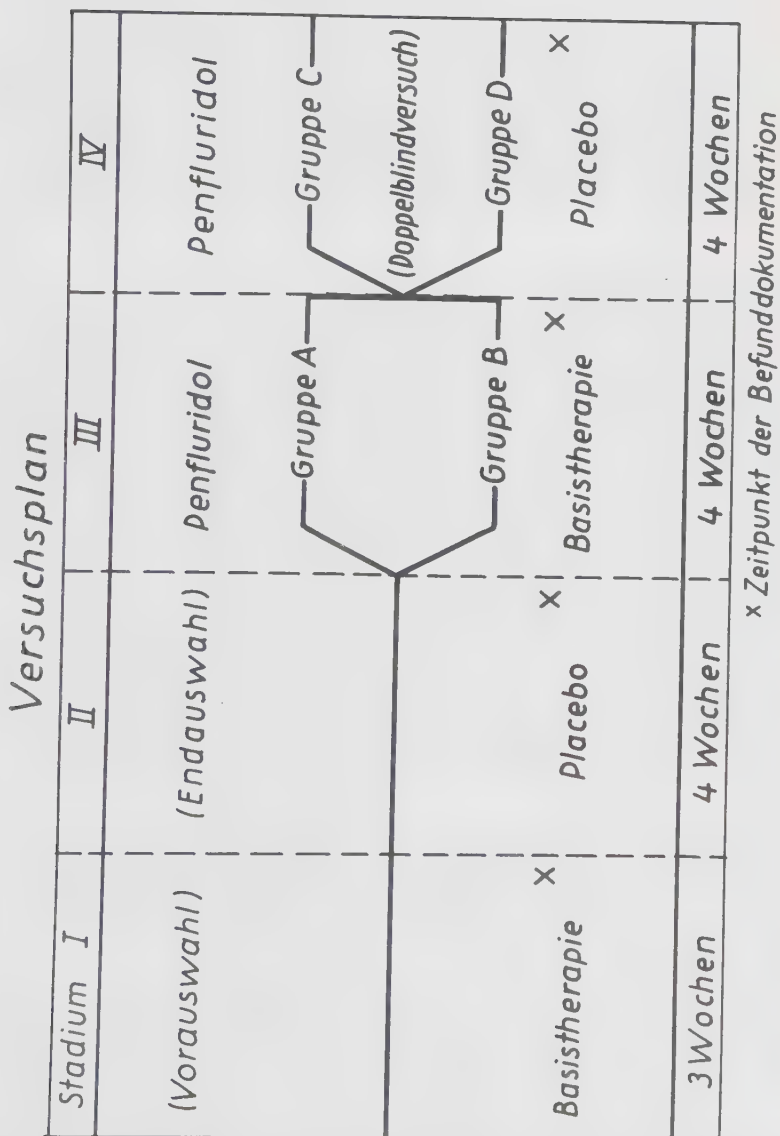
Die anamnestiche Daten wurden den Krankengeschichten der Patienten entnommen. Auf weitere Daten wurde verzichtet, da den Krankengeschichten nicht mehr zu entnehmen war.

Der Erhebungsbogen der anamnestiche Befunddokumentation ist im Anhang dargestellt.

2. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg

Die Merkmale zu diesem Dokumentationsbeleg sind den Untersuchungsskalen von HAMILTON (17), OVERALL (30), VENABLES (35) und WING (36) entnommen und erlauben nach dem Rating-Scales-Prinzip eine Beurteilung nach geschätzten Intensitätsgraden. Für die meisten Fragen ergibt sich die Möglichkeit der Beurteilung von "absolut nicht" (1) bis "könnte kaum ausgeprägter sein" (5). Für 3 Fragen waren nur drei Beurteilungsmöglichkeiten vorgesehen. Nach einer jeweils 20-minütigen

Abb. 1: Versuchsplan



Exploration der Patienten wurden die ermittelten Daten schriftlich festgehalten (Abbildung im Anhang).

3. Dokumentationsbeleg zur Erhebung des somatischen Befundes

Der Dokumentationsbeleg* zur Erhebung des somatischen Befundes erlaubt durchgehend die Beurteilung nach den Rating-Scales-Prinzip von "absolut nicht" (1) bis "könnte kaum ausgeprägter sein" (5) (Abbildung im Anhang).

Diese Befunddokumentation erfolgte nach einer körperlichen Untersuchung mit der Erhebung des psychopathologischen Befundes.

IV. Der Handschrifttest

Wie schon mehrfach erwähnt, hat jedes Neuroleptikum extrapyramidale Begleitwirkungen, die sich unter anderem in einem erhöhten Muskeltonus und einer Hypokinese manifestieren. Der antipsychotische Effekt wird erst bei einer Dosis erzielt, die auch extrapyramidale Begleitphänomene erzeugt. Der Handschrifttest nach HAASE (16) ist ein brauchbares Instrument zur Bestimmung der neuroleptischen Potenz eines Medikamentes. Ein Neuroleptikum muß nach der Auffassung von HAASE (15), soll es therapeutisch effizient sein, so dosiert sein, daß die Schwelle überschritten wird, bei der sich eine erkennbare feinmotorische extrapyramidale Hypokinese einstellt.

1. Methodik

Der Handschrifttest wurde am Ende eines jeden Versuchsstadiums durchgeführt. Dabei wurde nach der Anleitung zur Durchführung des Handschrifttests von HAASE (13,16) vorgegangen. Als Vorlage diente ein Blatt mit dem aufgedruckten Text: "Üb' immer Treu' und Redlichkeit".

(Abbildung im Anhang)

2. Bewertung

Die Bewertung der Schriftprobe wurde nach Änderungsgraden vorgenommen. Die nachfolgenden Richtlinien wurden der Arbeit von QUASCHNING (33) entnommen:

- (0) = ohne Änderung gegenüber der Leerschrift
- (1) = leicht: Symptome von Steifheit, engere und kleinere Schrift, manchmal Zeichen von Tremor.
- (2) = mittel: Symptome wie bei (1), jedoch ausgeprägter, Schrift enger (Zeile nur noch 2/3 bis 3/4 so lang wie bei der Leerschrift).

* dem AMP-System entnommen (1)

- (3) = schwer: Symptome von (1) noch ausgeprägter, Zeile nur noch 1/2 bis 2/3 so lang wie bei der Leerschrift. Handschrift sehr versteift, verzerrt, oft unleserlich.
- (4) = nicht beurteilbar
- (5) = Test wird verweigert

Jeweils ein Vers wurde ausgemessen (Länge der Zeilen) und mit der Leerschrift (Patient ohne neuroleptische Therapie) und den übrigen Schriftbildern des Patienten verglichen. Ebenso erfolgte eine Beurteilung nach der Größe der Buchstaben und den obengenannten Kriterien.

V. Methodik der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Befunddokumentation wurden auf Lochkarten übertragen und maschinell im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation ausgezählt.

Die Häufigkeitsverteilungen der Intensitätsstärke aller Merkmale von den Vergleichsgruppen aus Stadium III und IV wurden dem Chi-Quadrat-Test unterworfen.

Die Gruppe A (Penfluridol) und B (Basistherapie) aus Stadium III wurden in Stadium I (beide Gruppen: Basistherapie) und II (beide Gruppen: Placebo) auf die Intensitätsverteilung aller Merkmale durch den Chi-Quadrat-Test einer Homogenitätsprüfung unterzogen. Das gleiche erfolgte mit den Gruppen C (Penfluridol) und D (Placebo) aus dem Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV). Da die Ergebnisse aus der Voruntersuchung (Stadium I) nur bedingt verwertbar sind, wurden allein die Vergleichsergebnisse aus Stadium II (Placebo-phase) in die Auswertung mit einbezogen.

Die Häufigkeitsverteilung jeder Gruppe aus Stadium III und IV wurden mit den entsprechenden Häufigkeitsverteilungen in Stadium II durch den Bowker-Test (LIENERT, 28) verglichen.

Bowker-Test:

$$\chi^2_{\text{sym}} = \sum_{i,j} \frac{(b_{ij} - b_{ji})^2}{b_{ij} + b_{ji}}$$

$$\text{Freiheitsgrad} = \frac{k}{2} (k-1)$$

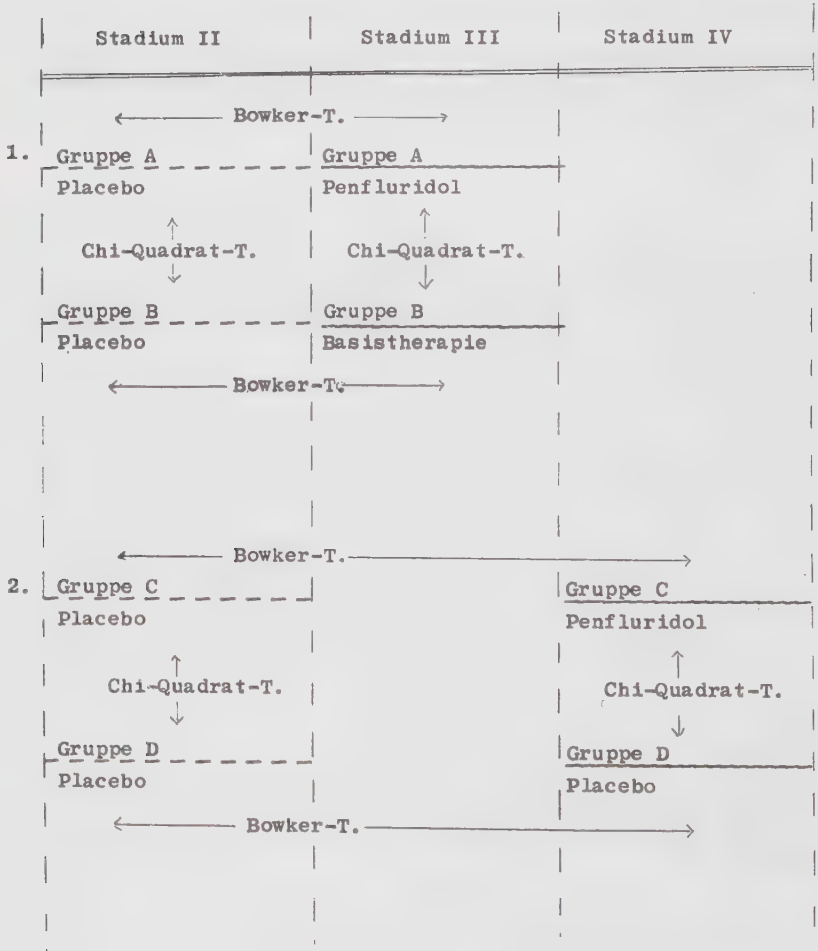
(k = Anzahl der Spalten)

Abbildung 2 gibt eine schematische Darstellung der statistischen Auswertung

Herrn Dr. H. Faßl vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation möchte ich für die Beratung in Fragen der statistischen Methodik danken.

Abb. 2

Schematische Darstellung der Signifikanzberechnungen nach dem Chi-Quadrat-Test und Bowker-Test



C. Medikamente

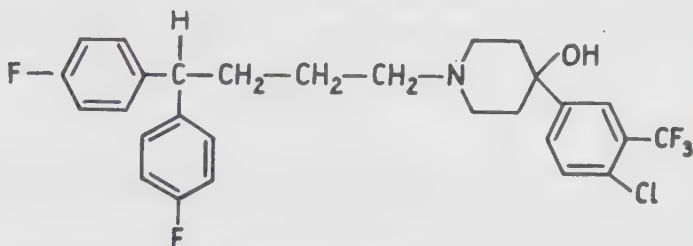
I. Penfluridol

1. Strukturformel

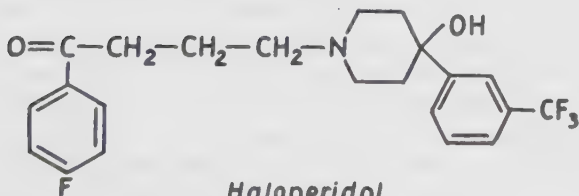
Penfluridol (Seriennummer R 16 341) trägt die Strukturformel:

4-(4-chloro - a,a,a - trifluoro - m - tolyl) -1-[4,4 bis (p - fluorophenyl) butyl] -4- piperidinol.

Zum Vergleich sei die Strukturformel von Haloperidol dargestellt.



Penfluridol



Haloperidol

2. Pharmakologie

Penfluridol (C₂₈H₂₇ClF₅NO = 523.96) ist ein weißes mikrokristallines tertiäres Amin, das nur sehr gering in Wasser oder in verdünnter Salzsäure löslich ist (weniger als 0,5mg/ml).

Penfluridol ist ein neues Derivat der potenten und langwirkenden Diphenylbutylpiperidin-Neuroleptika, deren Prototyp Pimozide ist.

Die neuroleptischen Eigenschaften einer Substanz im Tierversuch werden als Kriterien dafür angesehen, daß es sich um ein Psycholeptikum handelt, also um ein Mittel, das auf die Psyche einwirkt (DEGKWITZ;9). Neben der Fähigkeit, die Temperatur zu senken, antiemetisch zu wirken, Narkotika zu potenzieren und die arousal reaction im EEG zu hemmen, werden im Tierversuch auch sog. psychische Symptome untersucht: die Beeinflussung bedingter Reflexe

und die Hemmung der spontanen Motilität sowie der Fähigkeit, Katalepsie zu erzeugen. - Tierversuche zeigten, daß das pharmakologische Profil von Penfluridol den bekannten und typischen Neuroleptika gleicht. Die vierfache Dosis der minimalen ED₅₀ hat im Antiapomorphin-Test bei Hunden eine Wirkungsdauer von über 7 Tagen. Der Höhepunkt der Wirkung ist im allgemeinen 24-48 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Penfluridol ist mit einem Sicherheitsspielraum von 1:1000 bei Hunden und Ratten relativ atoxisch.

Qualitativ ist Penfluridol mit Haloperidol und Pimozide enger verwandt als mit Chlorpromazin. Was die Begleitwirkungen betrifft, so kommen bei Penfluridol Hypotonus und vegetative Begleitsymptome weniger vor als bei Chlorpromazin, neuroleptisch weniger als bei Haloperidol. (JANSSEN u.a.; 26)

3. Dosierung

BRUGMANS (8,3) gibt für die Dosierung von Penfluridol nach einer ersten klinischen Untersuchung folgende Anhaltspunkte: Die neuroleptische Schwelle liege bei 15mg mit einer Wirkdauer von 4,5 Tagen. Eine Dosis von 40mg ergäbe eine Wirkungsdauer von 7-8 Tagen.

Je nach der Schwere des Krankheitsbildes und der Intensität der in der Klinik durchgeführten medikamentösen Therapie wurde die Untersuchung mit einer oralen Dosis von 20mg oder 40mg begonnen. Während der ganzen Untersuchung wurde Penfluridol nur jeden 5. Tag oral verabreicht. Wie die Abbildungen 3 und 4 zeigen, wurden diese Anfangsdosierungen doch in vielen Fällen erheblich überschritten, um eine drohende Dekompensation zu vermeiden. Im Stadium IV konnte wegen den Bedingungen des Doppel-Blind-Versuchs keine Änderung mehr an der Dosierung vorgenommen werden. Wir legten dabei die Dosierungen aus Stadium III zugrunde oder dosierten zwischen 20 und 60mg jeden 5. Tag. Durch die Art, wie die Untersuchung angelegt war, als auch durch die ausgeprägte Depotwirkung, die eine schnelle Dosisänderung nicht erlaubte, war eine Beachtung der neuroleptischen Schwelle nicht möglich.

Penfluridol wurde während des Versuchs unter dem Decknamen "Psychosan 5" eingeführt.

Die jeden 5. Tag verabreichte Dosis lag im Stadium III pro Person durchschnittlich bei 55mg, im Stadium IV bei 51,9mg. Die im Stadium IV durchschnittlich niedrigere Dosierung erklärt sich aus der Tatsache, daß während des Doppel-Blind-Versuchs keine Änderung

an der Dosierung vorgenommen werden konnte. Bei der Durchschnittsberechnung und den Angaben in den Abbildungen wurden die während der Untersuchung erzielten optimalen Dosierungen zu Grunde gelegt.

Abb. 3 Dosierung und Dosisverteilung im Stadium III

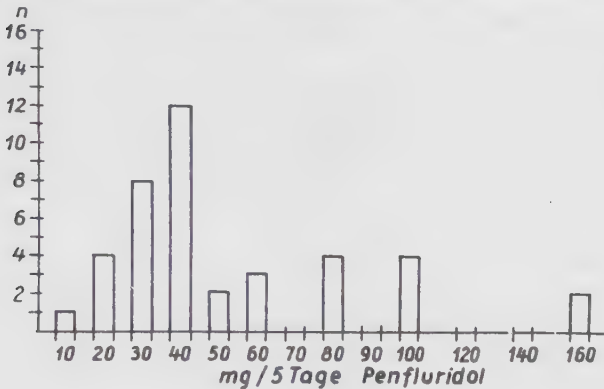
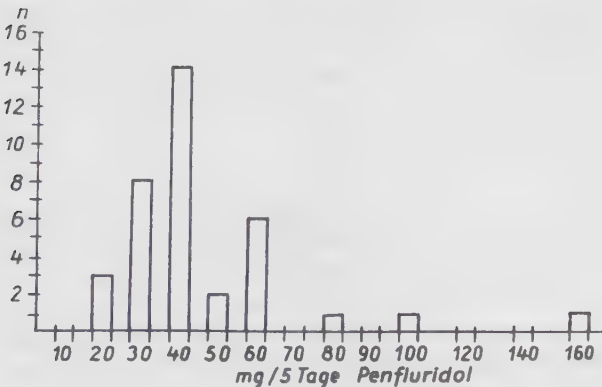


Abb. 4 Dosierung und Dosisverteilung im Stadium IV



II. Medikamente der "Basistherapie"

Als Basistherapie wird die neuroleptische Routinetherapie bezeichnet, die zu Beginn dieser Untersuchung in der Klinik bestand und die auch während der Studie zu Vergleichszwecken wieder eingeführt wurde.

Zur Anwendung bei der Basistherapie kamen bei allen Patienten während dem Versuchsstadium I insgesamt 24 Neuroleptika, 1 Thymoleptikum, 2 Ataraktika. Im Stadium III waren es bei 42 Patienten

Tab. 1 Medikamente der Basistherapie

Chem. Kurzbezeichnung	Handelsname des Präparates	Häufigkeit der Anwendung	
		Stad. I 84 Pat.	Stad. III 42 Pat.
I. Phenothiazine			
A. mit aliphathischer Seitenkette			
1. Chlorpromazin	Megaphen	10	8
2. Promazin	Protactyl	3	1
3. Triflupromazin	Psyquil	1	1
4. Laevomepromazin	Neurocil	22	8
5. Promethazin	Atosil	3	-
B. mit Piperidyl-Seitenkette			
1. Thioridazin	Melleril ret.	9	7
2.	Inofal	2	2
3. Propericiazin	Aolept	1	1
C. mit Piperaziny-Seitenkette			
1. Butyrylperazin	Randoelectil	3	1
2. Thiopropazat mit Chlorphencyclan	Vesitan	4	1
3. Chlorperphenazin	Decentan	1	-
4. Fluphenazin	Lyogen	1	1
5. Dkylrazin	Esucos	3	1
D. mit Imidazolidon-Seitenkette			
Chlorimpiphenin	Ponsital	5	3
E. Azaphenothiazin-Derivate			
Prothipendyl	Dominal	2	2
II. Thiaxanthene			
A. Chlorperphenthixen	Ciatyl	1	-
B. Chlorprothixen	Truxal	9	5
III. Butyrophenone			
A. Floropipamid	Dipiperon	1	-
B. Haloperidol	Haloperidol	12	4
C. Triperidol	Triperidol	4	3
D. Benperidol	Glianimon	4	2
IV. Reserpin mit Orphenadrin			
V. Oxypertin	Forit	2	-
VI. Dibenzoazepine			
1. Imipramin	Tofranil	2	1
2. Dibenzodiazepinderivat	HF 1854	3	3
Ataraktika			
I. Glykol-Derivate			
Meprobamat	Miltaun	1	1
II. Benzodiazepin-Derivate			
Chlordiazepoxyd	Librium	1	-
		113	58

20 Neuroleptika, ein Thymoleptikum und 2 Ataraktika. Dabei überwogen vorwiegend die Phenothiazine Chlorpromazin, Laevomepromazin, Thioridazin und einige Neuroleptika aus der Reihe der Thioxanthe und Butyrophenone.

Die Verabreichung dieser Medikamente erfolgte im allgemeinen 2-3mal/die.

Einen Überblick über diese Medikamente und die Häufigkeit ihrer Anwendung gibt die Tabelle 1. Dabei gilt die erste Spalte für alle 84 Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, die zweite Spalte für die Vergleichsgruppe B mit 42 Patienten des Stadium III.

III. Placebo

Zweck der Placebophase (Stadium II) war es, nicht dekompensierende schizophrene Patienten aus der Untersuchung auszuschließen. Die Verabreichung von Placebo wurde der Dosierung und der Applikationshäufigkeit des Versuchspräparates Penfluridol angepaßt. Patienten und Personal waren zu keinem Zeitpunkt über den Inhalt der applizierten Substanz unterrichtet, zumal Placebo im Stadium II unter dem Namen "Psychosan" eingeführt wurde. Während des Doppel-Blind-Versuchs (Stadium IV) war Placebo von dem wirksamen Präparat nicht zu unterscheiden, da es ebenso als "Psychosan 5" bezeichnet war.

IV. Antiparkinsonpräparate

Antiparkinsonpräparate, die von der Klinik als "Basistherapie" verordnet waren, wurden bei der Vergleichsgruppe im Stadium III beibehalten. Dabei handelte es sich um 16 der 42 Patienten aus der Gruppe B.

Penfluridol wurde immer zuerst ohne Antiparkinsonmittel verordnet. Bei 26 von 58 Patienten, die während der Stadien III und IV unter Penfluridol-Therapie standen, mußten jedoch im Laufe der Untersuchung antiparkinsonistische Medikamente kurzfristig oder über längere Zeit eingesetzt werden. Zur Anwendung kam Biperiden (Akineton^R) mit einer täglichen Dosis von 3 mal 0,002 (= 3x1 der üblichen Dosierung).

V. Sonstige Medikamente

Zur Therapie der Diabetiker ist zu bemerken, daß während der Untersuchung keine Änderung der Insulinzufuhr noch der oralen Anti-

diabetika bei den hierfür in Frage kommenden Patienten notwendig wurde.

Auf die Verabfolgung von Herz- und Kreislaufmittel (35 Patienten) wurde kein Einfluß ausgeübt.

Nicht zu umgehen war hingegen der Einsatz von Hypnotika sowohl während der Placebo-Gaben als auch bei der Penfluridol-Therapie. Bei 17 Patienten wurde Phenobarbital (Luminal^R) in einer Dosis von 0,1 wegen ausgeprägter Schlafstörungen bei Bedarf angewendet.

In vier Fällen wurden tagsüber zur Sedierung Ataraktika in niedriger Dosierung angewendet und zwar Meprobramat (Miltan^R) mit einer Dosis von 400mg/die und Diazepam (Valium 10^R). Diese wurden nur bei Bedarf für wenige Tage ausgeteilt. Bei den vier Fällen handelte es sich um Patienten, die auch vorzeitig, bzw. am Ende des Stadium III auf die ursprüngliche Basistherapie umgesetzt werden mußten, da auch dann noch keine genügende Sedierung erzielt werden konnte.

D. Die Patienten und ihre anamnestische Befunddokumentation

I. Auswahl der Patienten

Bei den Patienten, die zu dieser Untersuchung herangezogen wurden, handelte es sich ausschließlich um Patienten der Landesnervenklinik Alzey.

Primär standen 297 Patienten, bei denen eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis diagnostiziert worden war, zur Verfügung. Nach den bereits beschriebenen Kriterien schieden in der Vorauswahl (Stadium I) 90 Patienten aus. Weitere 65 Patienten wurden aus prophylaktischen Gründen aus dem Versuch herausgenommen, wobei es sich hier fast ausschließlich um Frauen handelte. Die Zahl der in die Untersuchung einbezogenen Patienten beschränkte sich deshalb auf 142 (79 Männer, 73 Frauen).

In der Endauswahl schieden die Patienten aus, die unter Placebo keine Dekompensationserscheinungen zeigten. Die Patientenzahl betrug anschließend und nach Abzug der sonstigen Ausfälle 94 (50 Männer, 44 Frauen).

Nach weiteren Ausfällen (hierzu Abb.5, Seite 21) betrug die Zahl der Kranken, deren Dokumentationsbelege der statistischen Auswertung zugeführt werden konnten, im Stadium III 84 und im Stadium IV 72.

II. Gruppenbildung

Zu Vergleichszwecken wurden die Patienten in Altersgruppen zusammengefaßt. Ebenso erfolgte eine Einteilung nach der Dauer der Erkrankung und nach dem Geschlecht. Je die Hälfte dieser Patienten bildete eine Gruppe, d.h. die Patienten waren zu "matched pairs" aufgeteilt worden. Einen Überblick über die Verteilungen geben die folgenden Tabellen 2 und 3.

Tab. 2 Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung von 84 Patienten im Stadium III

Alter (i.J.)		bis 30		31-45		46-60		über 60	
Geschlecht		m	w	m	w	m	w	m	w
Dauer der Erkran- kung (in J.)	1,5-5	4		2	2	2			
	6-10	4	2	4		2	2		
	11-15			6	8	6			
	16-20			8	2	4	6		
	üb.20			2	2	4	6	6	

Tab. 3 Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung von 72 Patienten im Stadium IV

Alter (i.J.)		bis 30		31-45		46-60		über 60	
Geschlecht		m	w	m	w	m	w	m	w
Dauer der Erkran- kung (in J.)	1,5-5	2							
	6-10	2	2	4		2	2		
	11-15			6	8	6			
	16-20			8	2	2	6		
	üb.20			2	2	4	6	6	

III. Anamnestische Befunddokumentation

Die anamnestische Befunddokumentation bezieht sich auf die 84 Patienten, die in die statistische Auswertung einbezogen wurden.

1. Geschlecht

46 der 84 Patienten waren Männer und 38 waren Frauen.

2. Muttersprache

Alle Patienten hatten als Muttersprache Deutsch

3. Alter (i.J.)	Zahl der Patienten
- 30	10
31 - 45	36
46 - 60	32
über 60	6

4. Familienstand

Die Ledigen stellten mit 71,4 % den größten Anteil. Verheiratet waren 15,5 %. Die restlichen Patienten waren geschieden, verwitwet oder wiederverheiratet.

5. Schulausbildung

72 der 84 Patienten hatten die Volksschule besucht, 8 eine Mittelschule und je 2 eine Fachschule und eine Oberschule.

6. Alter bei der ersten psychiatrischen Hospitalisierung

Alter	Zahl der Patienten
unter 20	12
20 - 30	38
31 - 40	27
41 - 50	5
51 - 60	2
über 60	-

7. Anzahl der psychiatrischen Hospitalisierungen

Hospitalisierung	Zahl der Patienten
1	19
2	19
3	20
4	13
5	6
6	6
7	1

8. Dauer der gegenwärtigen Hospitalisierung

Monate	Zahl der Patienten
1 - 6	4
7 - 12	5
13 - 18	3
19 - 24	4
25 - 30	4
31 - 36	3
mehr als 36	61

IV. Arten der Erkrankung

Die diagnostische Klassifizierung der Erkrankungen erfolgte nach dem internationalen Verzeichnis (ICD) der Weltgesundheitsorganisation. Hierzu gibt die Tab. 4 einen Überblick.

Tab. 4 Arten der Erkrankung

Diagnose	Schlüssel (ICD der WHO)	Zahl der Patienten
Einfache Form der Schizophrenie	2950	1
Hebephrene Form der Schizophrenie	2951	10
Katatone Form der Schizophrenie	2952	3
Paranoide Form der Schizophrenie	2953	27
Akute schizophrene Episode	2954	--
Latente Schizophrenie	2955	--
Residuale Schizophrenie	2956	41
Schizoaffektive Form Schizophrene Mischpsychose	2957	1
Sonstige Formen Spätschizophrenie	2958	1
Nicht näher bezeichnete Schizophrenie	2959	--
Zus.		84

V. Zusätzliche psychische Erkrankungen

In die Untersuchung wurden 5 Patienten mit einer Pfropfschizophrenie aufgenommen. Dabei handelt es sich doch nur um Schwachsinnzustände leichteren Grades. Andere zusätzliche Erkrankungen psychischer Art waren nicht vorhanden.

VI. Zusätzliche körperliche Erkrankungen

Während der Untersuchung bestand in 18 von 84 Fällen eine körperliche Erkrankung oder trat neu auf (hierzu Tab. 5).

Tab. 5 Zusätzliche körperliche Erkrankungen

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle
Diabetes mellitus	5
Herz- und Kreislaufstörungen	8
Asthma bronchiale	1
Oberschenkelhalsfraktur	1
Hemiplegie	1
Otitis media	1
Fieberhafter Infekt	1

E. Ausfälle

Nach erfolgter Vorauswahl schieden von 142 Patienten noch weitere 70 während der Studie aus. In Tab. 6 und Abb. 5 sind die ausgefallenen Patienten schematisch dargestellt.

Tab. 6 Ausfälle während der Stadien II-IV

Ursache	Zahl der Fälle	Männer	Frauen
Rückfälle in die Psychose unter Penfluridol	10	7	3
Kein Rückfall unter Placebo (Stadium II)	38	25	13
Entlassen und beurlaubt	9	5	4
Nicht einzuordnen oder ohne Partner	8	4	4
Vor Doppel-Blind-Versuch prophylaktisch ausgeschieden	1	-	1
Tod	2	-	2
Arznei verweigert	2	1	1
Zus.	70	42	28

I. Ausfälle unter Placebo

1. Die Patienten, die keine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik unter Placebo im Stadium II zeigten, schieden aus der Studie aus. Hiervon wurden 38 Patienten betroffen (25 Männer, 13 Frauen).

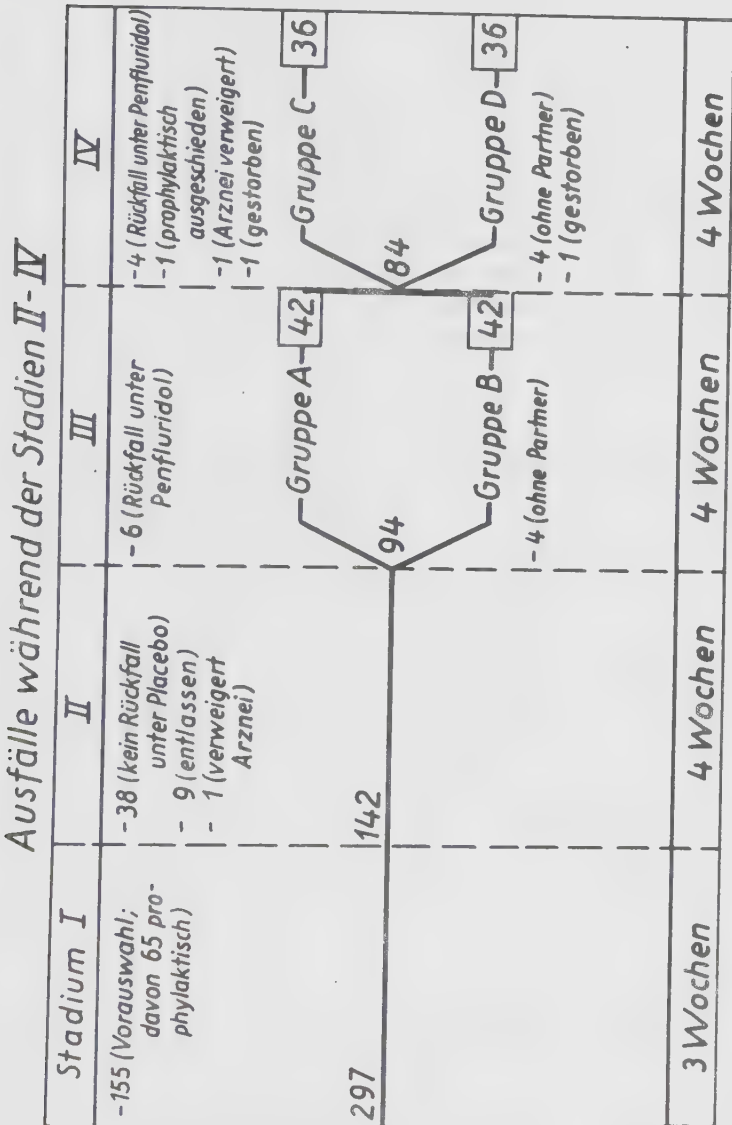
2. Während des Doppel-Blind-Versuchs (Stadium IV) mußten aus der Placebogruppe 12 Patienten vor Ablauf der vier Wochen wieder auf ihre ursprüngliche Basistherapie umgestellt werden, da sich deutlich eine Dekompensation anbahnte. Sie wurden jedoch nicht zu den Ausfällen gezählt, sondern erscheinen zum Vergleich in der statistischen Auswertung der Gruppe D.

II. Ausfälle unter Penfluridol

1. In Stadium III

a. Bei sechs Patienten war eine Umstellung auf die ursprüngliche Therapie schon nach wenigen Tagen notwendig. Sie wurden daher von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Abb. 5: Ausfälle während der Stadien II - IV



Weitere vier Patienten standen zwar 4 Wochen unter der Therapie mit Penfluridol, mußten dann aber wegen starker produktiver Symptomatik vom weiteren Untersuchungsgang ausgeschlossen werden. Sie sind jedoch in der Gesamtauswertung der Versuchsstadien I-III mit enthalten.

b. Ursachen der Ausfälle unter der Penfluridol-Therapie:

Als Ursachen (Tab.7) für das Ausscheiden der genannten Patienten können vor allem genannt werden: Gespanntheit vermischt mit dysphorischer Verstimmtheit, psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, Erregtheit und ungenügende Sedierung.

Auffallend häufig sind auch die Merkmale Depression und suicidales Verhalten. Eine geringere Rolle spielt dagegen die Intensivierung von Halluzinationen und Wahneinfällen. Für das Ausscheiden dieser Patienten scheint der geringe sedierende Effekt von Penfluridol die Hauptursache des therapeutischen Versagens zu sein, weniger eine zu schwache neuroleptische Wirksamkeit im engeren Sinne.

Tab. 7: Ursachen der Ausfälle unter der Penfluridol-Therapie

Merkmal	Häufigkeit der Registrierung
Gespanntheit	9
Psychomotorische Unruhe	8
Dysphorie	8
Schlafstörungen	7
Erregtheit	5
Ungenügende Sedierung	5
Depression	4
Suicidversuche und Suicidgedanken	4
Aggressives Verhalten	3
Manieriertheit	3
Halluzinationen	3
Appetit stark vermindert	3
Gewichtsverlust	3
Innere Unruhe	3
Getriebenheit	2
Psychomotorische Retardierung	2
Verstärkte Wahnideen	2
Akathisie	2
Verwirrtheit	1
Störung der Motorik	1

Die "Störung der Motorik" als Ursache für das vorzeitige Ausscheiden eines Patienten soll schon hier genauer beschrieben werden, da sie sehr auffällig war. Es handelte sich dabei um unwillkürliche, ruckartige Schleuderbewegungen des Oberkörpers nach hinten, insbesondere des Kopfes und der Arme. Diese Bewegungen erinnerten an Zuckungen, die ein starkes Singultus begleiten. Die Störung trat bei einem 24-jährigen, männlichen Patienten auf und zeigt sich 3-4 Wochen nach Beginn der Penfluridol-Therapie zum erstenmal bei einer Dosis von 30mg/5 Tage. Sie konnte weder durch eine Erhöhung der Dosis auf 50mg/5 Tage noch durch Antiparkinsonmittel beseitigt werden, sondern verstärkte sich noch. Nach dem Absetzen von Penfluridol zeigte sich allmählich ein Abklingen dieser ruckartigen Bewegungen. Der Patient selbst klagte vor allem über Schlaflosigkeit.

c. Statistisch gesicherte Unterschiede von Merkmalshäufigkeiten.

Die Häufigkeitsverteilung der Merkmalintensitäten bei den ausgeschiedenen Patienten wurde mit den entsprechenden Häufigkeitsverteilungen bei den Patienten, die in Stadium III unter Penfluridol-Therapie standen, mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Von den 42 Patienten aus Stadium III wurden auch hier die vier nachträglich ausgeschiedenen Patienten herausgenommen und den vorher ausgeschiedenen zugeteilt, so daß sich 10 ausgeschiedene Patienten und 38 mit Penfluridol therapierte Patienten gegenüberstehen. Eine Aufstellung der Merkmale, die für die beschriebenen Vergleichsgruppen statistisch gesicherte Unterschiede aufweisen, gibt Tab.8.

Tab.8 Zusammenfassende Darstellung der Signifikanzprüfungen mit statistisch relevanten Ergebnissen für die Ausfallsgruppe (10 Patienten) gegenüber der Penfluridol-Gruppe aus Stadium III (38 Patienten).

Merkmal	Placeboapplikation bei beiden Gruppen	Penfluridol bei beiden Gruppen
Gespanntheit:	---	signifikant +
Depression:	signifikant +	auffällig +
Angst:	---	auffällig +
Gewalttätigkeit:	---	signifikant +
Verkürzung der Schlafdauer:	---	auffällig +
Appetit vermindert:	---	auffällig +
Muskeltonus er- höht:	---	signifikant +

+ : vermehrte Häufigkeit der verstärkten Merkmalsausprägung für die Ausfallsgruppe unter Penfluridol

(Die Häufigkeitsverteilungen der Intensitätsausprägung für die dargestellten Merkmale sind im Anhang einzusehen: Tab.14)

(χ^2 -Tests für die dargestellten Merkmale: Tab.16-23 im Anhang)

Außer bei dem Merkmal "Depression" ergeben die Chi-Quadrat-Tests für die Vergleichsgruppen unter gleicher Placeboapplikation keine statistisch relevanten Unterschiede. Doch läßt sich aus der Tabelle für die Ausfallsgruppe unter Penfluridol ein therapeutischer Effekt bei dem Merkmal "Depression" ablesen, da der statistisch relevante Unterschied für die Vergleichsgruppen unter der Penfluridol-Therapie geringer ausgeprägt ist als unter der Placeboapplikation.

Für das Merkmal "Gewalttätigkeit" ist unter gleicher Placeboapplikation kein statistisch relevanter Unterschied zu erkennen, während er unter Penfluridol signifikant ist im Sinne einer verstärkten Ausprägung für die Ausfallsgruppe. Dies wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß gerade die ausgeschiedenen Patienten nur ein bis wenige Tage unter Placeboapplikation standen, so daß in dieser kurzen Zeit nicht bei all diesen Patienten Aggressionshandlungen auftraten.

Bei den unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten war der Muskeltonus signifikant erhöht, was auf die höheren Dosierungen von Penfluridol bei diesen Patienten zurückzuführen ist.

d. Die Basistherapie der ausgefallenen Patienten

Eine Aufschlüsselung der während der Basistherapie eingesetzten Medikamente für die unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten

gibt die Tab.9. Vier der ausgeschiedenen Patienten sind auch in der Auswertung von Stadium III enthalten und somit deren Medikamente in der allgemeinen Darstellung der Basistherapie (Tab. 1). Nachdem die vier nach Stadium III ausgefallenen Patienten herausgenommen sind, läßt sich die Basistherapie aller Versuchspersonen mit der Basistherapie der ausgefallenen vergleichen. Dabei ergibt sich, daß 6 von 10 ausgeschiedenen Patienten gegenüber 20 von 80 der gesamten Gruppe das stark sedierende Neuroleptikum Neurocil^R erhielten. Dies deutet auch darauf hin, daß vor allem eine ungenügende Sedierung als vorwiegende Ursache für die Ausfälle zu betrachten ist.

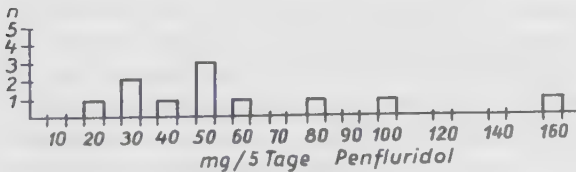
Tab. 9: Medikamente (Basistherapie) der unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten

Chem.Kurzbezeichnung	Handelsname	Häufigkeit der Anwendung (10 Pat.)
Laevomepromazin	Neurocil	6
Haloperidol	Haloperidol	3
Chlorimpiphenin	Ponsital	2
Promazin	Protactyl	1
Noxyptilin	Agedal	1
Pheniramin	Avil	1
		14

e. Die Dosierung von Penfluridol bei den ausgeschiedenen Patienten.

Die Dosierung von Penfluridol, die jeden 5. Tag verabreicht wurde, lag bei diesen Patienten im Durchschnitt bei 65,0 mg. Die durchschnittliche Dosierung der 42 Patienten im Stadium III lag bei 55mg/5 Tage, nach Abzug der in Stadium III noch enthaltenen 4 ausgeschiedenen Patienten bei 51,1mg/5 Tage. (38 Patienten). Diese Differenz läßt sich durch den Versuch erklären, die drohende Dekompensation der Psychose dieser Patienten durch erhöhte Dosen aufzuhalten.

Abb. 6: Dosis von Penfluridol bei den ausgefallenen Patienten



f. Arten der Erkrankung, Alter und Dauer der Erkrankung der ausgeschiedenen Patienten, Geschlecht

Ein Vergleich dieser Gruppe mit den Patienten der Gesamtstudie (84 Patienten, abzüglich der 4 ausgeschiedenen Patienten, die in Stadium III mitenthalten sind) hinsichtlich der Diagnose zeigt, daß statistisch auffällig häufiger die Diagnose "Paranoide Schizophrenie" gestellt worden war.

$$\begin{array}{lll} \alpha = 0.05 & x^2 = 3,84 & \\ \text{F.G.} = 1 & x^2 = 5,83 & x^2 > x^2_{\alpha} \\ & & \text{=====} \end{array}$$

(χ^2 -Test für das Merkmal "Paranoide Schizophrenie": Tab. 24)

Die Ausfallsgruppe der Patienten war im Durchschnitt um 7 Jahre jünger, ihre Erkrankungsdauer im Durchschnitt um 6 Jahre kürzer.

Bei den 10 ausgeschiedenen Patienten handelte es sich um 7 Männer und 3 Frauen.

2. Vorzeitig ausgeschiedene Patienten unter Penfluridol im Stadium IV (Doppel-Blind-Versuch)

a. Wegen der Bedingungen des Doppel-Blind-Versuches, sowie aus Rücksicht auf die Patienten und die Klinik war von vornherein entschieden worden, daß Patienten, die während des Doppel-Blind-Versuchs auffällige Erscheinungen einer Dekompensation zeigen, vorzeitig auf die ursprüngliche Basistherapie umgestellt werden. In diesen Fällen wurde die vierwöchige Frist nicht abgewartet. Bei der Penfluridol-Gruppe waren es fünf Patienten gegenüber 12 Patienten bei der Placebogruppe.

b. Als Ursachen für das vorzeitige Ausscheiden lassen sich folgende psychopathologische und somatische Erscheinungen feststellen:

Aggressives Verhalten	2
Halluzinationen und Wahnideen	1
Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme	1
Dysphorische Verstimtheit	1
Nicht zu beseitigende, starke orale Hyperkinesen	1

c. Die Dosierung von Penfluridol bei diesen fünf Patienten ergibt im Durchschnitt 38mg/5 Tage. Sie liegt damit unter dem Gesamtdurchschnitt sowohl im Stadium III als auch IV. Daraus kann man eventuell ableiten, daß eine zu niedrige Dosierung von Penfluridol als Mitursache für den vorzeitigen Abbruch anzusehen ist. Eine Dosiserhöhung war wegen der Bedingungen des Doppel-Blind-Versuchs nicht möglich.

IV. Sonstige Ausfälle

Ein Patient, der im Stadium III unter Penfluridol stand, schied prophylaktisch zu Beginn des Doppel-Blind-Versuchs aus der weiteren Untersuchung aus.

Auch zu Beginn des Doppel-Blind-Versuchs verweigerte ein Patient die weitere Einnahme des Versuchspräparates, das er bis dahin erhalten hatte.

Da zum Gruppenvergleich die Forderung nach einer gewissen Homogenität der Gruppen zu erfüllen war, mußten im Stadium III 1 Mann und 3 Frauen, im Stadium IV 1 Frau und 3 Männer ausscheiden, da sie sich nicht mehr in das Schema der Verteilung von Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung einfügten.

Während der Untersuchung starb eine Frau an akutem Herz- und Kreislaufversagen, eine andere an den Folgen einer Pneumonie. Erstere stand unter Penfluridol-Therapie, die zweite unter Placebo. Wenn sich auch kurz zuvor in beiden Fällen eine Dekompensation andeutete, so war kein kausaler Zusammenhang mit der neuroleptischen, bzw. Placebo-Therapie wahrscheinlich.

F. Ergebnisse der Gesamtuntersuchung

Dargestellt werden die Merkmale, die in der Auswertung durch den Chi-Quadrat- und Bowker-Test statistisch gesicherte Unterschiede aufweisen. (Zur Methodik der statistischen Auswertung, siehe Seite 9f.).

Im Anhang (Tabelle 15) sind für die im folgenden angeführten Merkmale die Häufigkeitsverteilungen ihrer Intensitätsausprägung aufgezeichnet. Ebenso sind im Anhang die statistisch relevanten Chi-Quadrat- und Bowker-Tests ausführlich dargestellt (Tab.25-57).

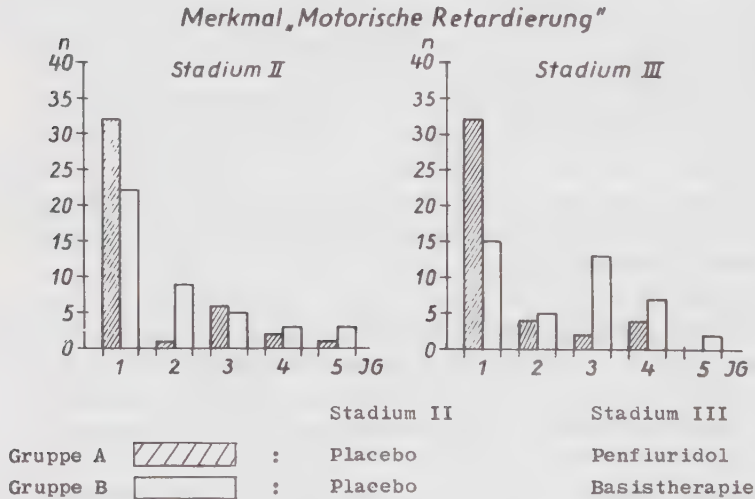
Die Einteilung der Intensitätsgrade (IG) bei den folgenden Abbildungen lautet:

- IG: 1 = absolut nicht
- 2 = fraglich, ist schwer zu sagen
- 3 = ja, aber nur diskret
- 4 = ja, in jedem Fall
- 5 = ja, könnte kaum ausgeprägter sein

I. Ergebnisse aus Stadium III: Penfluridol - Basistherapie

1. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg

Abb.7: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Motorische Retardierung" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol-Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie-Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Motorische Retardierung" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer verstärkten Ausprägung unter der Basistherapie. Für dieses Merkmal sind in Stadium II die Gruppen jedoch nicht als homogen anzusehen, da unter gleicher Placeboapplikation ein auffälliger Unterschied besteht.

(χ^2 -Test zu Stadium II : Tab. 25)

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 26)

Tab.10: Stellung der Vergleichspaare in einem Intensitätsdiagramm für das Merkmal "Motorische Retardierung" der Gruppen A und B in Stadium II

		GRUPPE A				
IG		1	2	3	4	5
GRUPPE B	1	15,24,25,26 30,32,33,38 42 (10,12) 2 18 14 8 28 29 1 6				
	2	(41) (36) (4) 3 23	39	9 21	27	13
	3	7,34 (19) 11		16		
	4	5,22		(31)		
	5	20 (40)			37	

Zur Veranschaulichung und Kontrolle der statistischen Tests wurde exemplarisch für das Merkmal "Motorische Retardierung" ein Intensitätsdiagramm für die Vergleichspaare der Gruppen A und B in Stadium II (Tab.10) und Stadium III (Tab.11) erstellt. Jede Zahl entspricht einem Vergleichspaar, wodurch sich deren Stellung und Wanderung von Stadium II zu Stadium III in den Diagrammen ablesen läßt. Würden alle Paare in Stadium II und III homogen sein, d.h. jeder Partner würde die gleiche Intensitätsausprägung des Merkmals aufweisen, so ergebe sich für die Vergleichsgruppen kein Unterschied und alle Paare müßten auf der Diagonale anzutreffen sein.

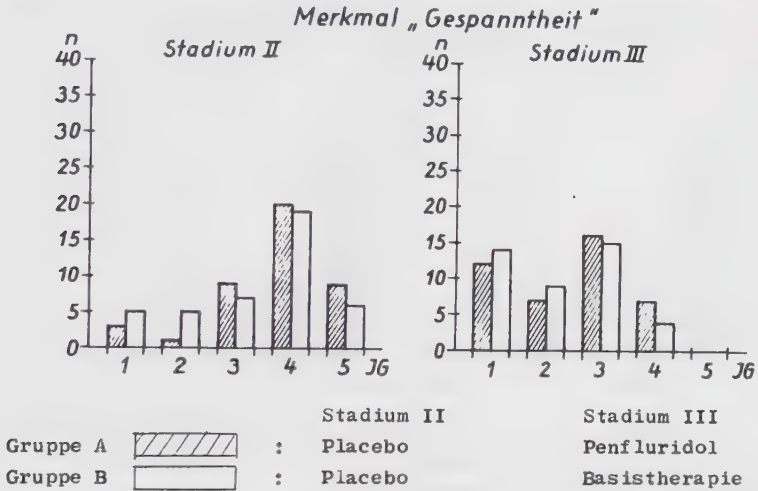
Tab.11: Stellung der Vergleichspaare in einem Intensitätsdiagramm für das Merkmal "Motorische Retardierung" der Gruppen A und B in Stadium III

		GRUPPE A				
IG		1	2	3	4	5
GRUPPE B	1	15,24,25,26 30,32,33,38 42	(10)			
	2	(19)			13	27
	3	2,18,35	39			
	4	7,34		(4) (31)	(12)	
	5	1, 3, 6, 8,23	9,14,16			
GRUPPE A	1	5,22	(40)			
	2					
	3	11,28,29	29			
	4	20			37	
	5					

Tabelle 10 zeigt schon für Stadium II eine Abweichung der Paare mehr zur Intensitätsskala der Gruppe B, was sich in dem statistisch auffälligen Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests für Stadium II widerspiegelt.

Im Verlauf von Stadium II zu Stadium III zeigen die eingerahmten Paare eine Wanderung ihrer Intensitätsausprägung von der Diagonale weg zur Intensitätsskala der Gruppe B, die eingekreisten zur Intensitätsskala der Gruppe A. Die eindeutigeren Merkmalsintensivierung der Partner der Gruppe B läßt sich aus dem Vergleich der Diagramme ablesen. Dies entspricht dem für Stadium III nun signifikanten Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

Abb. 8: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Gespanntheit" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.

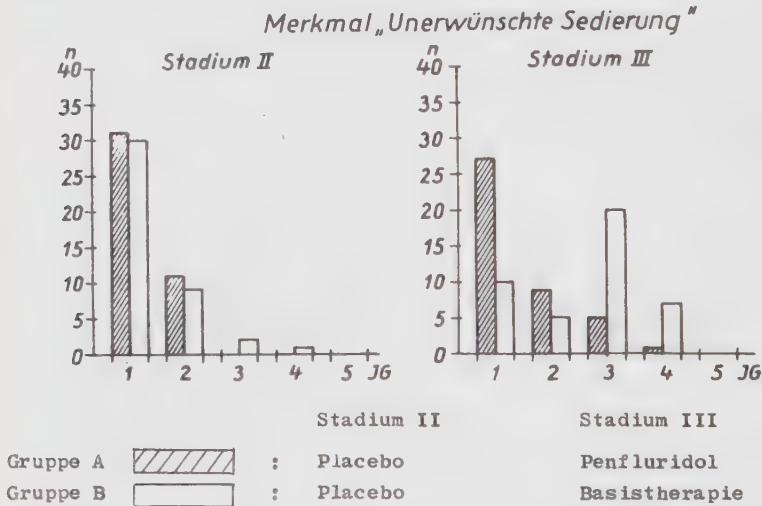


Für das Merkmal "Gespanntheit" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III kein statistisch relevanter Unterschied.

Der Vergleich zu Stadium II zeigt im Bowker-Test für beide Gruppen in Stadium III ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer Verminderung der Merkmalshäufigkeit.

(Bowker-Test der Gruppe A: Tab. 45; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 46).

Abb. 9: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Unerwünschte Sedierung" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



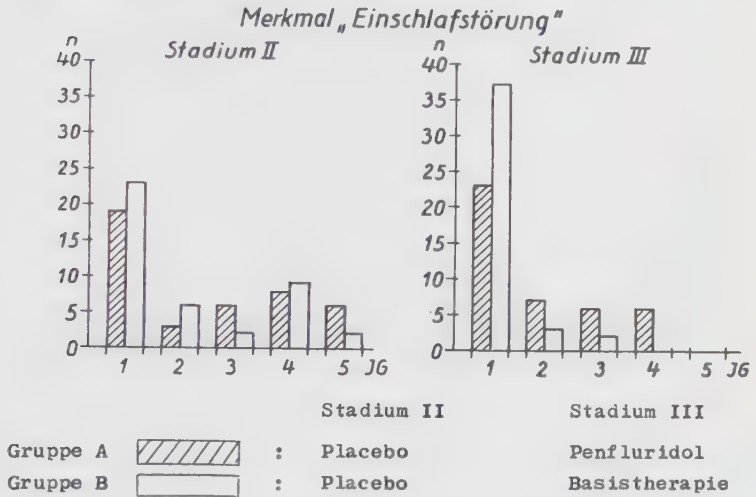
Für das Merkmal "Unerwünschte Sedierung" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer geringeren Merkmalsausprägung unter Penfluridol.

Im Vergleich zu Stadium II zeigt im Bowker-Test allein die Basistherapie in Stadium III eine statistisch signifikante Zunahme der Merkmalsausprägung. Dieser Befund stellt die therapeutisch positive Korrelation zu dem schon beschriebenen Resultat dar hinsichtlich des geringen psychomotorisch retardierenden Effektes der Penfluridol-Therapie. Darauf deuten auch die unter Penfluridol ausgeprägten Schlafstörungen hin, deren statistische Beschreibungen noch folgen.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 27; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 47)

2. Dokumentationsbeleg zur Erhebung des somatischen Befundes

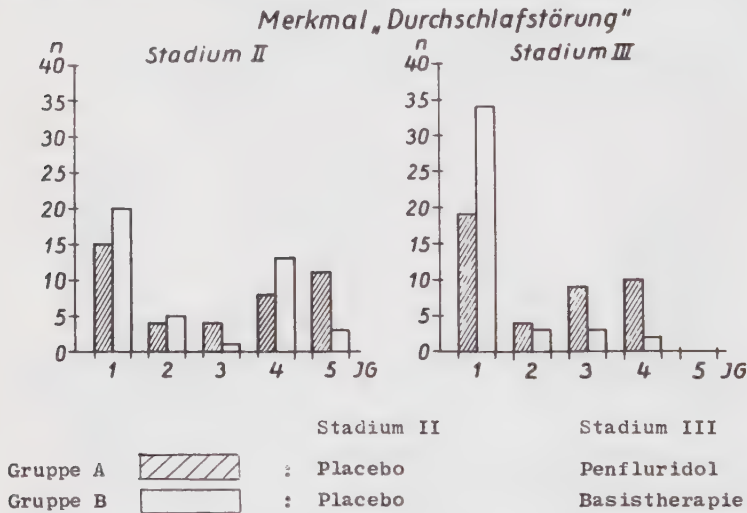
Abb. 10: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Einschlafstörung" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Einschlafstörung" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein signifikanter Unterschied. Einschlafstörungen zeigten sich fast ausschließlich unter Penfluridol.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 28)

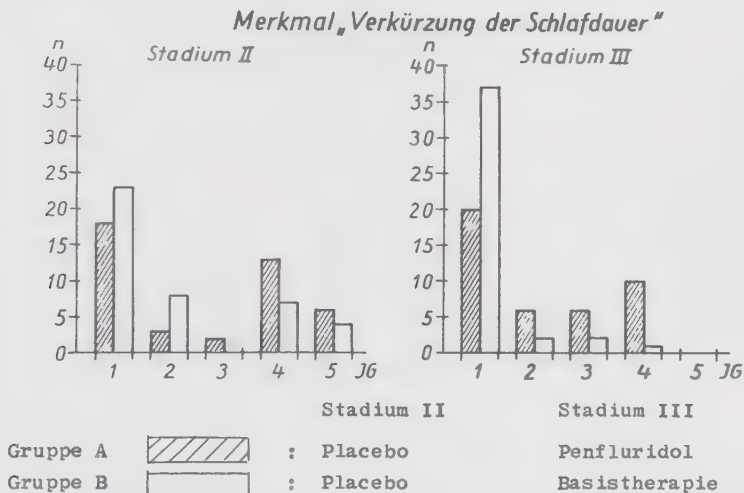
Abb. 11: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Durchschlafstörung" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Durchschlafstörungen" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied. Unter der Penfluridol-Therapie machen sich vermehrt Durchschlafstörungen bemerkbar. Beide Gruppen zeigen jedoch im Vergleich zu Stadium II eine Verminderung der Merkmalshäufigkeit, die aber statistisch noch nicht relevant sind.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 29)

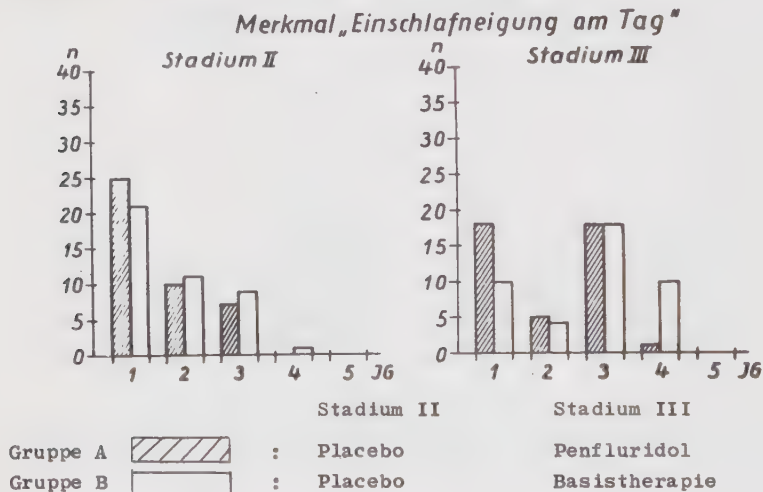
Abb. 12: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine verstärkte Verkürzung der Schlafdauer macht sich unter der Penfluridol-Therapie bemerkbar. Gegenüber Placebo in Stadium II bewirken jedoch beide Therapieformen eine verlängerte Schlafdauer, die aber statistisch noch nicht relevant ist.

(χ^2 -Test in Stadium III: Tab. 30)

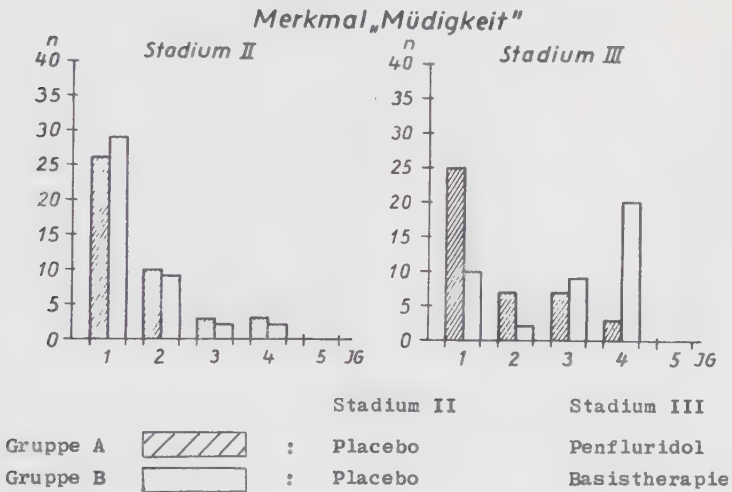
Abb. 13: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Einschlafneigung am Tag" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Einschlafneigung am Tag" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch auffälliger Unterschied. Die Merkmalsausprägung wirkt sich unter Penfluridol weniger aus, d.h. in einer geringeren Einschlafneigung am Tag. Im Vergleich zu Stadium II zeigt die Basistherapie im Bowker-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer Vermehrung der Merkmalshäufigkeit in Stadium III.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 31; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 48)

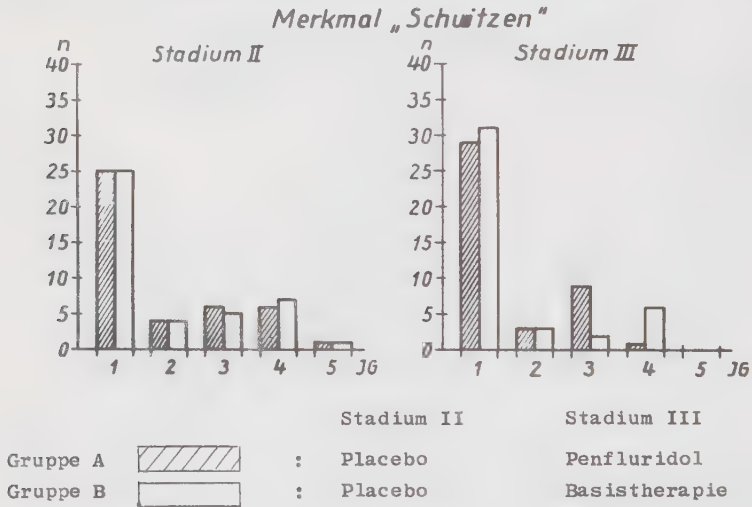
Abb. 14: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Müdigkeit" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Müdigkeit" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ausprägung von Müdigkeit ist unter Penfluridol gering. Im Vergleich zu Stadium II zeigt allein die Basistherapie im Bowker-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer Zunahme der Merkmalshäufigkeit in Stadium III.

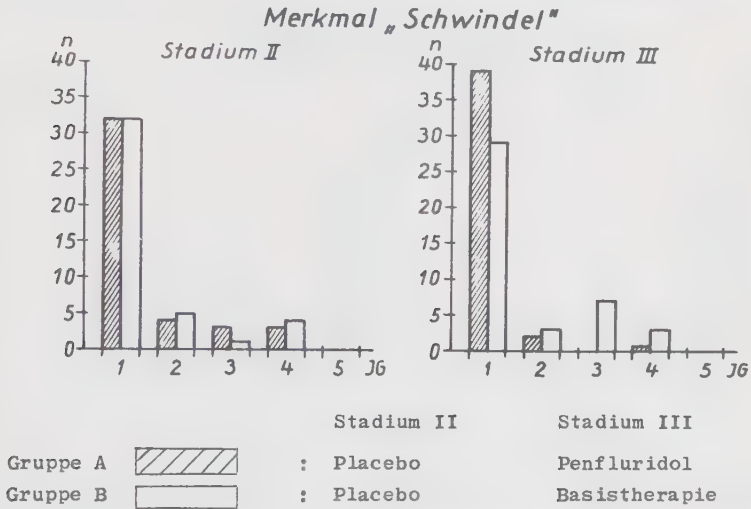
(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 32; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 49)

Abb. 15: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Schwitzen" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Schwitzen" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie ein statistisch auffälliger Unterschied. Unter Penfluridol tritt Schwitzen weniger auf. Im Ganzen handelt es sich dabei nur um eine geringe Differenz zwischen den Intensitätsgraden 3 und 4 gegenüber der Basistherapie. (χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 33)

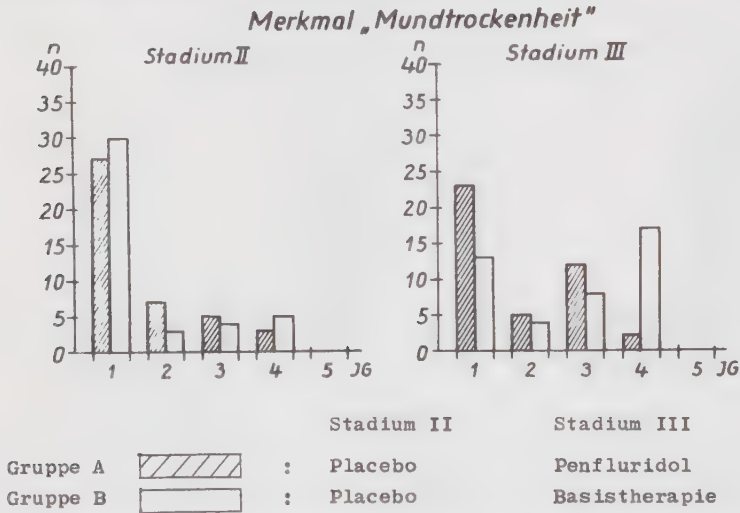
Abb. 16: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Schwindel" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zu Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Schwindel" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch auffälliger Unterschied. Schwindel tritt unter Penfluridol weniger auf.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab.34)

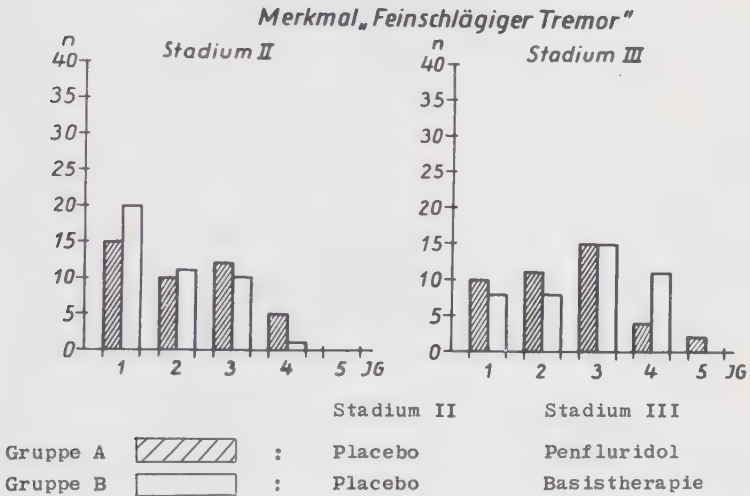
Abb. 17: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Mundtrockenheit" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Mundtrockenheit" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied. Mundtrockenheit ist unter Penfluridol gering ausgeprägt. Eine Zunahme der Merkmalshäufigkeit gegenüber Stadium II läßt sich aber auch für Penfluridol aus den Diagrammen ablesen. Im Vergleich zu Stadium II zeigt im Bowker-Test jedoch allein die Basistherapie ein statistisch auffälliges Ergebnis im Sinne einer Vermehrung und Verstärkung des Merkmals in Stadium III.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 35; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 50)

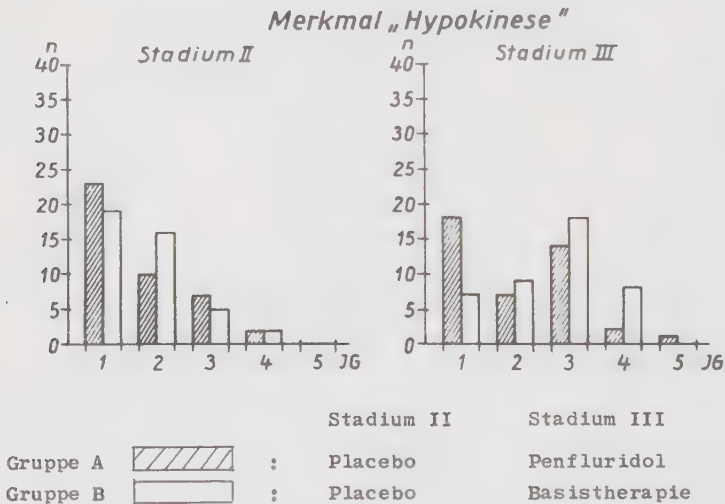
Abb. 18: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Feinschlägiger Tremor" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Feinschlägiger Tremor" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III kein statistisch relevanter Unterschied. Im Vergleich zu Stadium II zeigt allein die Basistherapie im Bowker-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer Zunahme der Merkmalshäufigkeit in Stadium III.

(Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 51)

Abb. 19: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Hypokinese" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



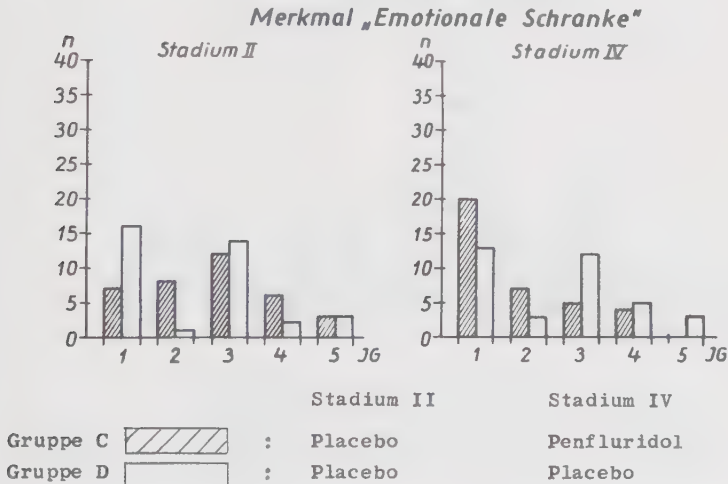
Für das Merkmal "Hypokinese" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III ein statistisch auffälliger Unterschied. Hypokinese ist unter Penfluridol geringer ausgeprägt. Im Vergleich zu Stadium II zeigt allein die Basistherapie im Bowker-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne eines häufigeren und verstärkten Auftretens des Merkmals in Stadium III. Aus den Diagrammen läßt sich aber auch für Penfluridol eine Zunahme der Merkmalshäufigkeit gegenüber Stadium II ablesen.

(χ^2 -Test zu Stadium III: Tab. 36; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 52)

II. Ergebnisse aus Stadium IV: Penfluridol - Placebo

1. Psychopathologischer Dokumentationsbeleg

Abb. 20: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Emotionale Schranke" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.

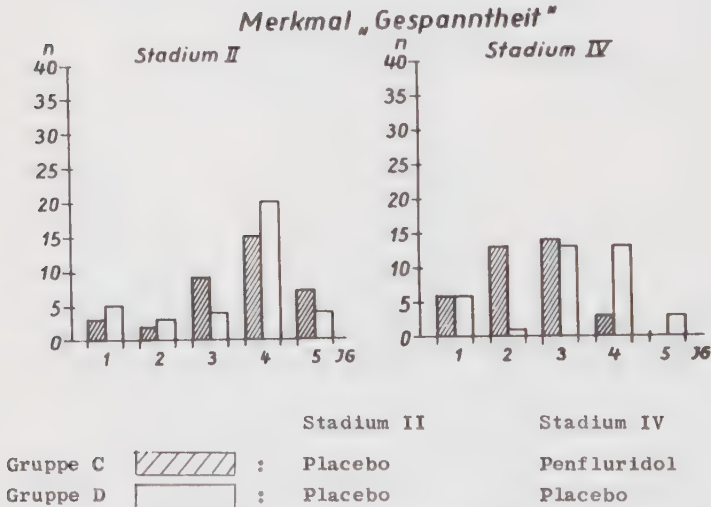


Für das Merkmal "Emotionale Schranke" ergibt sich im Chi-Quadrat-Test in Stadium IV kein statistisch relevanter Unterschied. Im Diagramm läßt sich jedoch eine geringere Merkmalsausprägung unter Penfluridol ablesen. Da in Stadium II bei gleicher Placeboapplikation für die Gruppe C im Chi-Quadrat-Test das Merkmal statistisch auffällig stärker ausgeprägt war als bei der Vergleichsgruppe D und auch der Bowker-Test für die Gruppe C (Penfluridol) ein statistisch auffälliges Ergebnis zeigt im Sinne einer emotional besseren Ansprechbarkeit dieser Patienten, ist der therapeutische Effekt von Penfluridol für dieses Merkmal im Doppel-Blind-Versuch statistisch gesichert.

(χ^2 -Test zu Stadium II: Tab. 37)

(Bowker-Test der Gruppe C: Tab. 53)

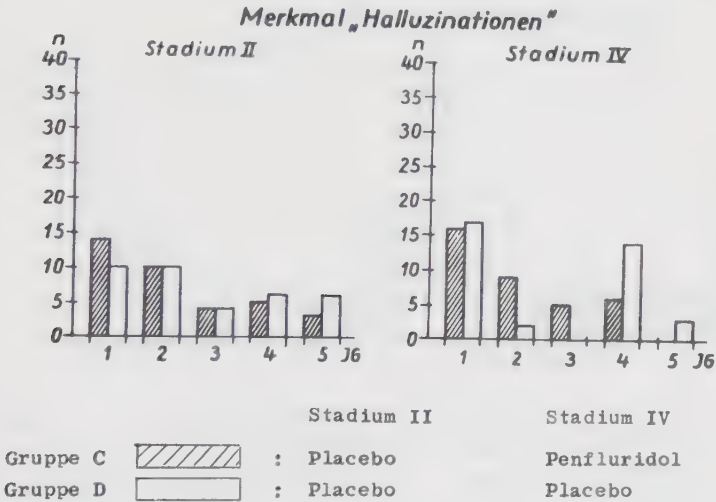
Abb. 21: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Gespanntheit" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Gespanntheit" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch gesicherter Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Das Merkmal "Gespanntheit" ist unter Penfluridol weitaus geringer ausgeprägt als unter Placebo. Im Vergleich zu Stadium II zeigt allein die Penfluridol-Therapie (Gruppe C) im Bowker-Test ein statistisch auffälliges Ergebnis im Sinne einer Verminderung der Merkmalshäufigkeit und ihrer Intensität in Stadium III.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 38; Bowkertest der Gruppe C: Tab. 54)

Abb. 22: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das psychopathologische Merkmal "Halluzinationen" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol - Gruppe C im Vergleich zu Placebo - Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



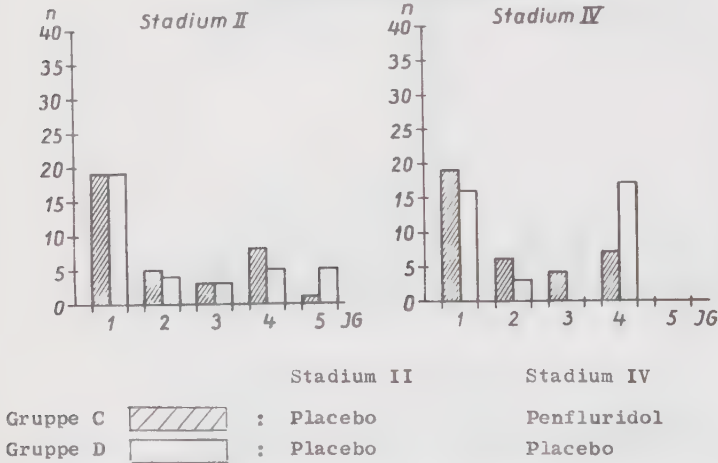
Für das Merkmal "Halluzinationen" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Halluzinationen treten unter Penfluridol geringer auf als unter Placebo.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 39)

2. Dokumentationsbeleg zur Erhebung des somatischen Befundes

Abb. 23: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Einschlafstörung" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.

Merkmal „Einschlafstörung“

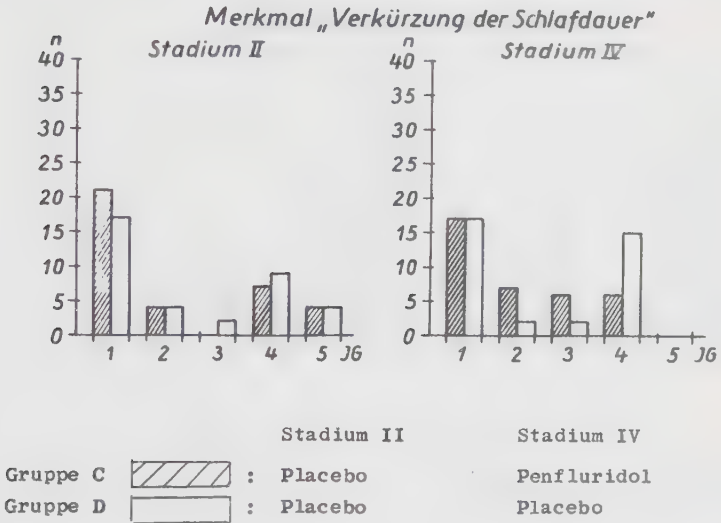


Für das Merkmal "Einschlafstörung" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch auffälliger Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Einschlafstörungen treten unter Penfluridol weniger auf als unter Placebo.

Die Vergleichsergebnisse mit der Basistherapie zeigen, daß Penfluridol zwar eine sedierende Wirkung hat, diese ist aber ausgesprochen gering ausgeprägt.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 40)

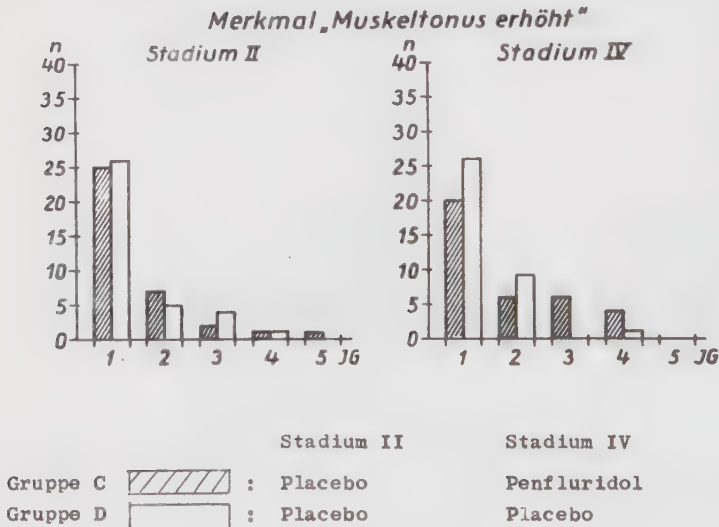
Abb. 24: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch auffälliger Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Unter Penfluridol macht sich eine Verkürzung der Schlafdauer weniger bemerkbar als unter Placebo.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 41)

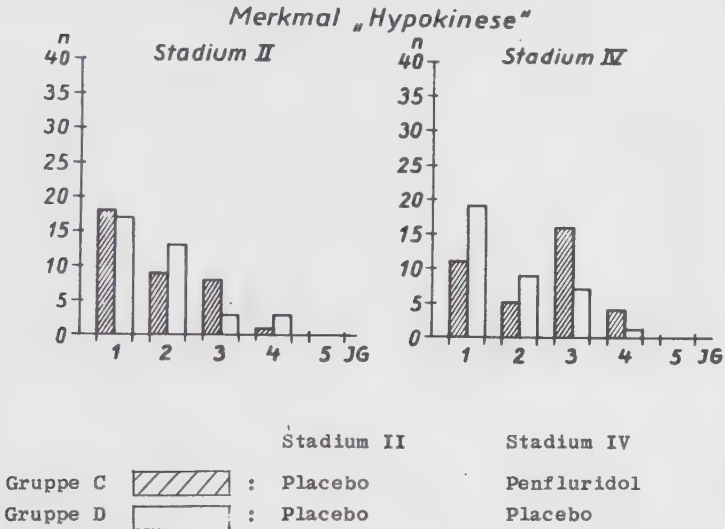
Abb. 25: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Muskeltonus erhöht" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Muskeltonus erhöht" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch auffälliger Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Unter Penfluridol erhöht sich der Muskeltonus.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 42)

Abb. 26: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Intensitätsgraden (IG) für das somatische Merkmal "Hypokinese" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Hypokinese" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch auffälliger Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Hypokinese tritt unter Penfluridol verstärkt auf.

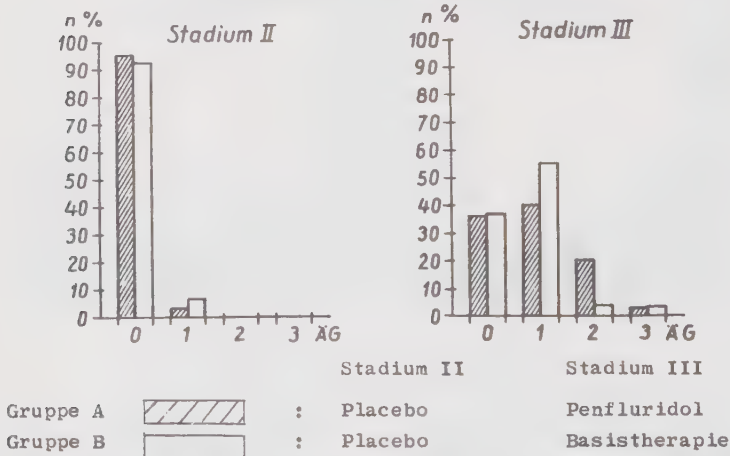
(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 43)

III. Handschrift-Test

1. Stadium III

Abb. 7: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Änderungsgraden (AG) für das Merkmal "Schriftprobe" bei unterschiedlicher Therapie in Stadium III (Penfluridol = Gruppe A im Vergleich zur Basistherapie = Gruppe B) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.

Merkmal „Schriftprobe“



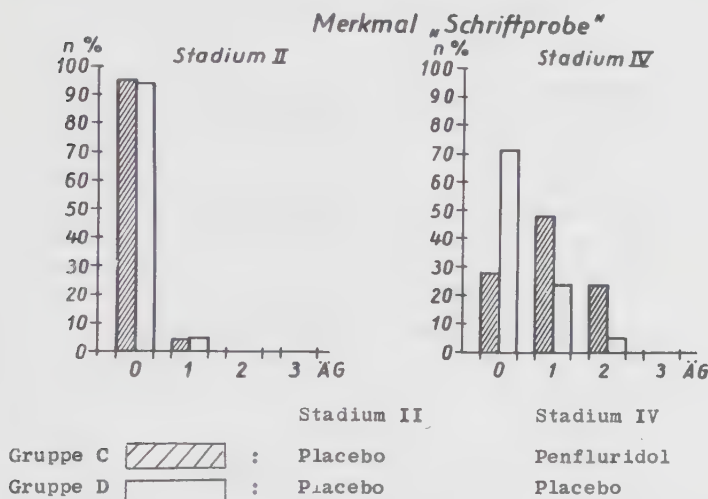
Für das Merkmal "Schriftprobe" ergibt sich bei unterschiedlicher Therapie kein statistisch relevanter Unterschied. Im Vergleich zu Stadium II zeigen Penfluridol (Gruppe A) im Bowker-Test ein signifikantes, die Basistherapie (Gruppe B) ein statistisch auffälliges Ergebnis im Sinne einer Verstärkung der Merkmalsausprägung.

(Bowker-Test der Gruppe A: Tab. 55; Bowker-Test der Gruppe B: Tab. 56)

- AG: 0 = ohne Änderung gegenüber der Leerschrift
1 = leichte Änderung gegenüber der Leerschrift
2 = mittlere Änderung gegenüber der Leerschrift
3 = schwere Änderung gegenüber der Leerschrift
4 = nicht beurteilbar
5 = Schriftprobe wird verweigert

2. Stadium IV

Abb. 28: Vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von Änderungsgraden (AG) für das Merkmal "Schriftprobe" im Doppel-Blind-Versuch in Stadium IV (Penfluridol = Gruppe C im Vergleich zu Placebo = Gruppe D) und bei gleicher Placeboapplikation in Stadium II.



Für das Merkmal "Schriftprobe" ergibt sich im Doppel-Blind-Versuch (Stadium IV) ein statistisch auffälliger Unterschied im Chi-Quadrat-Test. Unter Penfluridol zeigen sich deutlich eine Verengung und Versteifung der Handschrift. Im Vergleich zu Stadium II zeigt allein die Penfluridol-Therapie (Gruppe C) im Bowker-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer Verengung und Versteifung der Schrift.

(χ^2 -Test zu Stadium IV: Tab. 44; Bowker-Test der Gruppe C: Tab. 57)

- AG: 0 = ohne Änderung gegenüber der Leerschrift
 1 = leichte Änderung gegenüber der Leerschrift
 2 = mittlere Änderung gegenüber der Leerschrift
 3 = schwere Änderung gegenüber der Leerschrift
 4 = nicht beurteilbar
 5 = Schriftprobe wird verweigert

3. Schriftprobe

Schriftprobe eines 30-jährigen Schizophrenen (Erstmanifestation der Psychose vor ca. 3 Jahren).

Ich immer Treu u. Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
u. weiche keinen Finger breit
von Gottes Wegen ab.

Abb. 29 Schriftbild unter Basistherapie - Stadium I -
4 mg Ponsital/die, 2 x 1 Akineton/die

Ich immer Treu und Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
und weiche keinen Finger breit
von Gottes Wegen ab.

Abb. 30 Leerschrift - Stadium II -

Ich immer Treu u. Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
u. weiche keinen Finger breit
von Gottes Wegen ab.

Abb. 31 Schriftbild unter Basistherapie - Stadium III -
4 mg Ponsital/die, 2 x 1 Akineton/die

Ich immer Treu u. Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
u. weiche keinen Finger breit
von Gottes Wegen ab.

Abb. 33 Schriftbild unter Penfluridol - Stadium IV -
60 mg Penfluridol/5 Tage, 3 x 1 Akineton

III. Tab. 12 Zusammenfassung der statistischen Signifikanzprüfungen

1. Stadium III: Penfluridol - Basistherapie

a. Unterschiede von Penfluridol zur Basistherapie nach dem Chi-Quadrat-Test

(Motorische Retardierung	signifikant -)*
Unerwünschte Sedierung	signifikant -
Einschlafstörung	signifikant +
Durchschlafstörung	signifikant +
Verkürzung der Schlafdauer	signifikant +
Einschlafneigung am Tage	auffällig -
Müdigkeit	signifikant -
Schwitzen	auffällig -
Schwindel	auffällig -
Mundtrockenheit	signifikant -
Hypokinese	auffällig -

b. Unterschiede zu Stadium II jeweils der Penfluridol-Gruppe und der Basistherapie-Gruppe nach dem Bowker-Test

Gespanntheit	Penfluridol:	signifikant -
	Basistherapie:	signifikant -
Sedierung	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	signifikant +
Einschlafneigung am Tag	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	signifikant +
Müdigkeit	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	signifikant +
Mundtrockenheit	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	auffällig +
Feinschlägiger Tremor	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	signifikant +
Hypokinese	Penfluridol:	---
	Basistherapie:	signifikant +
Schriftprobe	Penfluridol:	signifikant +
	Basistherapie:	auffällig +

+ = Merkmalshäufigkeit vermehrt; unter a. für Penfluridol

- = Merkmalshäufigkeit vermindert; unter a. für Penfluridol

x siehe S. 28, da in Stadium II die Vergleichsgruppen nicht homogen waren.

2. Stadium IV: Penfluridol - Placebo

a. Unterschiede von Penfluridol zu Placebo nach dem Chi-Quadrat-Test

Gespanntheit	signifikant	-
Halluzinationen	signifikant	-
Einschlafstörung	auffällig	-
Verkürzung der Schlafdauer	auffällig	-
Muskeltonus erhöht	auffällig	+
Hypokinese	auffällig	+
Schrift	auffällig	+

b. Unterschiede zu Stadium II jeweils der Penfluridol-Gruppe und der Basistherapie-Gruppe nach dem Bowker-Test

Emotionale Schranke	Penfluridol:	auffällig	-
	Placebo:	---	
Gespanntheit	Penfluridol:	auffällig	-
	Placebo:	---	
Schrift	Penfluridol:	signifikant	+
	Placebo:	---	

V. Extrapyramidale Begleitwirkungen von Penfluridol

Die Tabelle 13 gibt eine Aufschlüsselung der extrapyramidalen Begleitwirkungen von Penfluridol. Eine von der Dosis abhängige Häufung der extrapyramidalen Begleitwirkungen ließ sich nicht verifizieren. Auch bei Dosen bis zu 100mg/5 Tage waren über einige Wochen hinweg keine groben extrapyramidalen Begleitwirkungen festzustellen. Bei einem der ausgeschiedenen Patienten wurde die Dosis schnell auf 160mg/5 Tage gesteigert, ohne daß ausgeprägte Begleiterscheinungen auftraten. Ein zweiter Patient erhielt 7 Wochen 160mg/5 Tage. Nach vier Wochen trat ein grobschlägiger Tremor auf, der mit 3x1 Akineton gut zu therapieren war.

Tab. 13 Dosis, bei welcher zum ersten Mal deutliche Anzeichen extrapyramidalen Nebenwirkungen auftreten:

Dosis	Art der Nebenwirkungen	Anzahl der Patienten
10mg	-	0
20mg	Grobschlägiger Tremor, Akathisie, Unruhe	1
30mg	Schauanfälle	1
	Akathisie, Unruhe	1
	Unruhe	2
40mg	Schauanfälle	1
	Grobschlägiger Tremor	1
	Hyperkinesen	2
	Grobschlägiger Tremor, Akathisie	1
	Akathisie	1
	Unruhe	5
60mg	Schauanfälle, Akathisie	1
	Orale Dyskinesien, Unruhe	1
	Grobschlägiger Tremor	1
	Unruhe	2
80mg	Hyperkinesen	1
	Akathisie	1
160mg	Grobschlägiger Tremor	1

In Tab. 13 sind unter der Nebenwirkung "Unruhe" nur die Patienten aufgeführt, die spontan und eindeutig über eine "innere Unruhe" klagten. Bei 6 Patienten gelang durch alleinige Verabreichung von 3x1 Akineton^R eine Beseitigung dieses Phänomens, bei weiteren 6 Patienten durch Dosisreduzierung und Verabreichung von Akineton. Bei einer Reihe von Patienten, die dysphorisch wirkten, muß eventuell ein ähnliches Phänomen angenommen werden, wenn es auch durch die Exploration nicht eindeutig verifiziert werden konnte.

VI. Blutdruck, Gewicht

Eine Kontrolle von Blutdruck und Gewicht erfolgte jeweils viermal während des gesamten Untersuchungsverlaufes. Größere Blutdruckschwankungen wurden unter Penfluridol nicht registriert. Ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 0,5-1,2 kg ließ sich für alle Gruppen in den Stadien II-IV feststellen. Allein die Gruppe B (Basistherapie) bildete eine Ausnahme, die in Stadium III keine Gewichtsabnahme zeigte. Dieses Phänomen ist wohl durch die ausgeprägte sedierende Wirkung der Basistherapie zu erklären.

G. Diskussion

Bevor die Fragen nach der neuroleptischen Wirksamkeit, den extrapyramidalen Begleiteffekten und dem Wirkungsprofil von Penfluridol aus den Untersuchungsergebnissen beantwortet werden, muß zuerst die Aussagekraft der Methode dieser Untersuchung kritisch betrachtet werden.

Auf die Schwierigkeiten, aber auch auf die Vorteile einer statistisch-quantitativen Methode wurde schon in der Einleitung hingewiesen. Die Methode der Untersuchung ist indirekt. Sie geht von der Hypothese aus, daß die Basistherapie wirksam und optimal ist. Penfluridol wurde mit dieser Basistherapie verglichen, indem gefragt wurde, ob die Basistherapie durch Penfluridol zu ersetzen ist. Zwar werden die Ergebnisse auch auf die Placebophase bezogen, doch in der Placebophase wurde der Beginn der Dekompensation einer Psychose oft nur durch die Manifestation oder Intensitätssteigerung eines Symptoms angedeutet, wie z.B. Halluzinationen, psychomotorische Erregtheit, Gespanntheit oder Kontaktstörungen. Schon bei dem Auftreten eines dieser Symptome wurde die Placebophase abgebrochen. Dies hat zur Folge, daß bei der Auswertung der Placebophase keine therapeutisch unbeeinflusste, floride Psychose zur Verfügung steht. Der Sinn der Placebophase bestand ja nicht darin, jeweils ein unbeeinflusstes Syndrom für die Therapie mit Penfluridol zu schaffen, sondern nur auf eine noch bestehende produktive Psychose hinzuweisen. Da auch im Doppel-Blind-Versuch das Auftreten von floriden Psychosen vermieden werden sollte, können auch hier nur für einige Merkmale signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Es muß weiterhin bedacht werden, daß nicht bei allen Patienten innerhalb von 4 Wochen die Wirkung der vorherigen Basistherapie unter Placebo abgeklungen sein kann. HAASE (14) stellte bei Untersuchungen der Feinmotorik fest, daß es nach dem Absetzen von Neuroleptika noch 4-6 Wochen dauern kann, bis die neuroleptische Wirkung vollends abgeklungen ist. Demnach handelt es sich sowohl in Stadium II als auch bei der Placeboapplikation im Doppel-Blind-Versuch nur um eine beginnende Dekompensation schizophrener Patienten. Eine direkte Untersuchungsmethode, die nicht eine vergleichende Methode darstellt, sondern den Verlauf der Psychosen vor und nach der Therapie erfassen müßte, würde eine unbeeinflusste, floride Symptomatik schizophrener Patienten voraussetzen, was wegen der selbstverständlichen Rücksicht auf die Kranken nicht möglich ist.

Es ist auch zu betonen, daß eine medikamentöse Therapie allein den Heilungserfolg nicht gewähren kann, sondern daß die peristatischen Faktoren, denen die Patienten in der Klinik ausgesetzt sind, eine wesentliche Bedeutung haben.

Unter Penfluridol mußten 10 Patienten vorzeitig ausscheiden, von denen 6 in der Gesamtwertung nicht erscheinen. Daher wird das Ergebnis etwas in die Richtung eines Therapieerfolges durch Penfluridol verschoben. Der Therapieerfolg muß also durch eine Analyse der ausgeschiedenen Patienten zum Teil relativiert werden.

Andererseits ist zu berücksichtigen, daß Penfluridol eine verhältnismäßig schlechte Ausgangsposition hat. Penfluridol wurde in Stadium II gegen die Gesamtheit der zum Teil recht verschiedenartigen Neuroleptika geprüft, auf welche die Mehrzahl der Patienten seit Jahren relativ gut eingestellt war. Die Basistherapie war von den behandelnden Ärzten als die für den Patienten optimale Therapie zusammengestellt worden, die den Besonderheiten der jeweiligen Syndrome Rechnung trug. Häufig wurden bei der Basistherapie mehrere Neuroleptika kombiniert eingesetzt.

Die Frage, ob Penfluridol im klinischen Sinne ein potentes Neuroleptikum darstellt, läßt sich durch die Ergebnisse positiv beantworten.

Die in der Tabelle 12 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen für den Chi-Quadrat-Test, daß sich bei verschiedener Therapie (Penfluridol - Basistherapie) bei 11, im Doppel-Blind-Versuch bei 7 von insgesamt 88 psychopathologischen und somatischen Merkmalen statistisch relevante Unterschiede nachweisen lassen. Durch den Bowker-Test im Vergleich zu Stadium II sind noch weitere statistisch gesicherte Unterschiede feststellbar.

Am auffälligsten ist die schwache sedierende Wirkung von Penfluridol. Schlafstörungen sind gegenüber der Basistherapie signifikant vermehrt zu registrieren, "Müdigkeit", "Einschlafneigung am Tag" und "Unerwünschte Sedierung" auffällig bis signifikant seltener. In diesen Symptomenkomplex reiht sich auch das Merkmal "Psychomotorische Retardierung" ein, das unter der Versuchssubstanz signifikant geringer ausgeprägt ist. Im Vergleich zu Stadium II läßt allein die Basistherapie im Bowker-Test eine zunehmende sedierende Wirkung an den Merkmalen "Unerwünschte Sedierung",

"Müdigkeit" und "Einschlafneigung am Tag" ablesen. Die Ergebnisse des Doppel-Blind-Versuchs lassen jedoch gegenüber Placebo eine wenn auch schwache sedierende Wirkung für Penfluridol erkennen durch eine statistisch auffällig geringere Ausprägung der Merkmale "Einschlafstörungen" und "Verkürzung der Schlafdauer". Die Schlafstörungen unter Penfluridol gegenüber der Basistherapie können aus der Tatsache erklärt werden, daß die seit Jahren angewandten, stark sedierenden Neuroleptika schon eine Gewöhnung erzeugt haben. - In diesem Zusammenhang ist es auffällig, daß eine Akzentuierung bestimmter psychopathologischer Symptome unter Penfluridol den Abbruch der Behandlung bei 10 Patienten erzwang. Es traten Gespanntheit, psychomotorische Unruhe, Erregungszustände und Schlaflosigkeit auf. Bei diesen Patienten ist das Merkmal "Schlafdauer" gegenüber der Penfluridol-Gruppe aus Stadium II sogar noch statistisch auffällig verkürzt. Gerade die unzureichende Sedationswirkung von Penfluridol war es, die einen Abbruch notwendig machte. Auch durch hohe Dosierungen bis zu 160mg/5 Tage ließ sich keine nennenswerte Steigerung des sedierenden Effektes erzielen. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß Penfluridol nicht als Neuroleptikum indiziert ist, wenn ausgeprägte Phänomenepsychomotorischer Exzitation das Zielsyndrom der Pharmakotherapie entscheidend prägen. - Schon die Untersuchungen von BARO, BRUGMANS, DOM und VAN LOMMEL (3) weisen die schwach sedierende Wirkung nach. Sie berichten auch von Schlafstörungen und einer statistisch auffälligen Besserung der psychomotorischen Verlangsamung.

PÖLDINGER (32) definiert neuroleptische Substanzen als Medikamente, die in therapeutischen Dosen einen sedierenden Effekt ohne Narkosecharakteristik aufweisen. Wenn sich auch in der Literatur übereinstimmend die Formulierung findet, daß Neuroleptika den zentralnervösen Grundtonus herabsetzen, so betont doch DEGWITZ (9), daß bei den neuroleptisch wirkenden Substanzen ihre mehr sedierende und entspannenden Wirkungsweise von ihrer Fähigkeit unterschieden werden müsse, extrapyramidale Bewegungsstörungen verschiedener Art zu erzeugen und in gewisser Parallelität hierzu, günstig auf schizophrene Symptome einzuwirken.

Die Betrachtung der extrapyramidalen Begleiteffekte ergibt folgendes Bild: Bei den somatischen Merkmalen "Muskeltonus erhöht", "Mittel- und Grobschlägiger Tremor" und "Akathisie" läßt sich für Penfluridol gegenüber der Basistherapie kein statistisch relevantes

ter Unterschied nachweisen. Das Merkmal "Hypokinese" ist unter Penfluridol statistisch auffällig geringer ausgeprägt. Im Bowker-Test zeigt allein die Basistherapie eine signifikante Verstärkung der Hypokinese gegenüber Stadium II. Jedoch in der Feinmotorik bewirkt Penfluridol im Bowker-Test gegenüber Stadium II eine signifikant gesicherte, die Basistherapie eine auffällige Versteifung und Verengung der Schrift. Auch im Doppel-Blind-Versuch ist der Chi-Quadrat-Test auffällig, der Bowker-Test signifikant für Penfluridol im Sinne einer verengten und versteiften Handschrift. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von BARO u.a. (3) überein. - Im Doppel-Blind-Versuch zeigt Penfluridol gegenüber Placebo im Chi-Quadrat-Test einen statistisch auffällig "Erhöhten Muskeltonus" und eine auffällig verstärkte "Hypokinese". Bei einigen Patienten ließen sich auch orale Dyskinesien, Schauanfälle, Akathisie und mittel- und grobschlägiger Tremor als Ausdruck extrapyramidalen Wirksamkeit beobachten (Tab.13). Bei den ausgefallenen Patienten ist der Muskeltonus gegenüber der Penfluridol-Gruppe aus Stadium III signifikant erhöht, was bei diesen Patienten durch die höhere Dosierung zu erklären ist.

Penfluridol weist also eine extrapyramidale Wirksamkeit auf, wie sie als "conditio sine qua non" (HAASE,12) von einer neuroleptisch wirksamen Substanz zu fordern ist. HEINRICH (22) spricht von einer Indikatorfunktion der extrapyramidalen Effekte, da die Intensität des Effektes auf die motorischen Stammhirnfunktionen der wahn- und halluzinationsauflösenden Wirkungspotenz korreliert sei.

Somit bleibt zuletzt die Frage nach der therapeutischen Wirksamkeit von Penfluridol auf die psychopathologische Symptomatik zu beantworten. Für die psychopathologischen Merkmale "Manieriertheit", "Ungewöhnliche Gedanken", "Halluzinationen", "Verdächtigungen" (paranoide Erlebnisweisen), "Angst" und "Gewalttätigkeit" sind gegenüber der Basistherapie keine statistisch relevanten Unterschiede nachzuweisen. Hier muß erwähnt werden, daß es sich bei den Versuchspersonen um chronische Schizophrenen handelte, bei denen die floride und produktive psychotische Symptomatik nicht im Vordergrund stand. Aus der Tatsache, daß Penfluridol, was die produktive Symptomatik betrifft, keinen statistisch relevanten Unterschied zur Basistherapie aufweist, kann man folgern, daß sich auch mit Penfluridol ein antipsychotischer Effekt erzielen läßt.

Nach JANZARIK (27) ist im übrigen bei der neuroleptischen Pharmakotherapie zu berücksichtigen, daß besonders für chronisch psychotische Verläufe nicht ein überdurchschnittlich hartnäckiger Krankheitsprozeß, sondern im Gegenteil eine äußerste Verdünnung des produktiven psychotischen Elementes für die protrahierte Verlaufsform verantwortlich gemacht werden kann. Dabei finden sich weniger Zielsymptome für die neuroleptische Therapie als bei dynamisch bewegten Schüben. - BARO u.a. (3) konnten bei ihrer Untersuchung eine auffällige, bzw. gesicherte Besserung der "formalen und inhaltlichen Denkstörungen" sowie der "bizarren motorischen Manifestationen", "Aggressivität" und "Intellectualisierung" verifizieren. - Für das Merkmal "Gespanntheit" bewirken jedoch beide Therapieformen nach dem Bowker-Test gegenüber Stadium II eine statistisch gesicherte Besserung. Im Gegensatz zu Placebo verhindert Penfluridol im Doppel-Blind-Versuch eine verstärkte Manifestation des Merkmals "Halluzinationen", was sich in einem signifikanten Chi-Quadrat-Test zeigt. Im Bowker-Test gegenüber Stadium II läßt sich statistisch auffällig nachweisen, daß Penfluridol die "emotionale Ansprechbarkeit" positiv beeinflusst, wodurch ein statistisch auffälliger Unterschied in Stadium II ausgeglichen wird, d.h. es handelt sich um eine inhomogene Häufigkeitsverteilung in Stadium II. - Bei BARO u.a. (3) findet sich eine auffällige Besserung der "Spannung" und "Angst", die durch den Begriff "freundliche Kontaktbereitschaft als Folge der allgemeinen Entspannung" definiert wurde. Ebenso gibt er eine statistisch relevante Besserung des Merkmals "Gefühlsarmut" an. Da dieses Merkmal sich zum Teil mit dem Merkmal "Emotionale Schranke" deckt, ergeben sich hier für beide Untersuchungen beinahe gleiche Ergebnisse. Ebenso bestätigen die Untersuchungen von BOBON, MELON, MORMONT, DUFRASNE und PINCHARD (7) eine außerordentlich gute antipsychotische Wirkung von Penfluridol mit keinerlei sedativen Nebenerscheinungen.

Es läßt sich somit feststellen, daß Penfluridol einen antipsychotischen Effekt aufweist. Aus der Wirksamkeit auf psychopathologische Symptome ergibt sich, daß das Fehlen eines sedativ-hypnotischen Effektes bei den angewandten Penfluridol-Dosierungen kein Argument gegen die Klassifizierung der Prüfsubstanz als Neuroleptikum ist. v.BAAYER (2) vertritt die Ansicht, daß zwischen der global sedierenden und der spezifisch ordnenden Wirkung der Neuroleptika unterschieden werden müsse; anders ausgedrückt: der "antipsychotische" Effekt ist von der neuroleptischen Hypnolepsie zu

unterscheiden. Somit wird auch am Beispiel Penfluridol deutlich, daß es nicht statthaft ist, die Einwirkung auf die Stammhirnfunktionen unreflektiert als "Dämpfung" aufzufassen, der im affektiven und psychomotorischen Verhalten grundsätzlich eine Herabsetzung des Erregungsniveaus zu korrelieren wäre. HEINRICH (18) führt dazu aus, daß die ausschlaggebenden Gesichtspunkte der in der Psychose zutage tretenden Umformungen der Erlebnisstruktur bei einer derartigen rein energetischen Betrachtungsweise zu Unrecht völlig unberücksichtigt blieben.

Zur "antipsychotischen" Wirksamkeit von Penfluridol muß noch hinzugefügt werden, daß sich im Chi-Quadrat-Test bei den unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten gegenüber der Penfluridol-Gruppe aus Stadium II eine signifikant verstärkte Ausprägung für das Merkmal "Gespanntheit" und "Gewalttätigkeit" bzw. "Autoaggressionshandlung" als auch eine auffällig verstärkte Ausbildung des Merkmals "Angst" nachzuweisen ist.

Signifikant erniedrigt sind unter Penfluridol gegenüber der Basistherapie das Merkmal "Mundtrockenheit", auffällig erniedrigt das Merkmal "Schwindel" und das Merkmal "Schwitzen". Schwitzen wird als Entzugssymptom (BATTEGAY, 4) gewertet, andererseits aber auch als Symptom der Turbulenzphase (DEGKWITZ, 10). Der unter der Basistherapie stärker auftretende Schwindel läßt sich eventuell durch eine nachgewiesene, etwas stärker blutdrucksenkende Wirkung der Basistherapie erklären. Da auch die Mundtrockenheit unter der Basistherapie stärker ausgeprägt ist, bleibt die Frage bestehen, ob Penfluridol, was die Äquivalenz betrifft, niedriger als die Basistherapie dosiert wurde, zumal auch die Hypokinese unter Penfluridol schwächer ausgeprägt ist.

Bei den Begleitwirkungen fielen neben den obligatorischen extrapyramidalen Phänomenen vor allem das Auftreten einer "inneren Unruhe" auf, die sich meistens am zweiten Tag der Penfluridol Medikation einstellte. Das Häufigkeitsmaximum war ab einer Dosis von 40 mg/5 Tage zu beobachten. Diese Unruheerscheinungen ließen sich meist durch eine Dosisreduktion oder durch die Verabreichung von Akineton^R beseitigen. Vereinzelt führten solche Initialreaktionen auch zu dranghaften Verstimmungen, die zum Teil aggressiv gefärbt waren. Ebenso konnten uncharakteristische depressive Phasen beobachtet werden, die von HELMCHEN und HIPPIUS (25) als "trauriges Herabgestimmtsein", "Antriebshemmung", "Denkeinengung" und "Denkver-

langsamung" sowie als "selbstwertmindernde Denkinhalte" beschrieben werden. PETRILOWITSCH (31) äußert die Ansicht, daß nicht übersehen werden dürfe, daß Psychopharmaka psychotische Syndrome auf ein "symptomarmes, vital-depressives Syndrom" reduzieren können. Die dranghaften Verstimmungen waren ebenso wie die depressiven Bilder kaum durch Dosisänderungen zu beeinflussen. - BARO u.a. (3) und BOBON u.a. (7) berichten gleichfalls von anfangs auftretenden Unruhe- und Erregungserscheinungen.

Penfluridol wurde in einer Dosis von 10-160mg/5 Tage verabreicht. Eine strenge Korrelation der extrapyramidalen Begleiteffekte zur Dosis läßt sich nicht erkennen. Allein die Initialreaktion "Innere Unruhe" trat im allgemeinen häufiger ab einer Dosis von 40 mg/5 Tage auf. Die Langzeitwirkung von 5 Tagen war immer gegeben, da innerhalb des 5-Tage-Rhythmus keine Intensitätsschwankungen der Symptomatik zu erkennen waren. Eine Kumulation ließ sich nur bei einem Patienten nachweisen, bei dem nach einer 4-wöchigen Penfluridol-Applikation von 160 mg/5 Tage ein grobschlägiger Tremor auftrat. Während BARO u.a. (3) eine optimale Erhaltungsdosis von 10-40 mg/Woche und BOBON u.a. (7) um 40 mg/Woche angeben, mußten wir in vielen Fällen erheblich höher dosieren.

In dieser Untersuchung wurde eine 5-Tage-Frist der Applikation eingehalten, um nicht durch ein zu großes Intervall Schwankungen in der Wirksamkeit von Penfluridol auftreten zu lassen. Denn die Frage nach der neuroleptischen Wirksamkeit sollte nicht durch eine weitere Variante erschwert werden. Unsere Untersuchung spricht nicht gegen eine Depotwirkung von 7 Tagen, wie sie von BARO u.a. (3) angegeben werden.

Zum Schluß soll auf die Frage eingegangen werden, ob sich für das Versuchspräparat Zielsymptome nachweisen lassen, auf deren Rückbildung es eine besonders günstige Wirkung entfaltet. Da wegen der ausgewählten Patientengruppe eine umfassende Beantwortung dieser Frage nicht möglich ist, kann nur die Richtung eines sinnvollen therapeutischen Einsatzes von Penfluridol angedeutet werden. HEINRICH (20) betont, daß schizophrene Patienten bei der Entlassung vor allem über das Gefühl der Leistungsinsuffizienz klagen. Zu dem "postremissiven Erschöpfungssyndrom" zählt er außerdem Antriebsverminderung, Beeinträchtigung der Kontaktfähigkeit, Müdigkeit, Verlangsamung der psychomotorischen Abläufe, dysphorische Gereiztheit

und innere Unruhe. Penfluridol läßt zwar nicht alle diese Manifestationen vermeiden, da jedoch die sedierende Wirkung gegenüber der Basistherapie signifikant schwächer ausgeprägt ist, ist es bedeutsam festzustellen, daß es unter dem Versuchspräparat nicht zu einer unerwünschten Beeinträchtigung der emotionalen Reagibilität und der Psychomotorik kommt, was unter sozialpsychiatrischen Gesichtspunkten wichtig ist. Einige Patienten waren über Penfluridol so erfreut, daß sie ausdrücklich darum baten, das Medikament beizubehalten, da sie unter Penfluridol viel freier arbeiten konnten. VAN LOMMEL, DOM und BARO (29) konnten bei allgemeinen Verhaltensbeobachtungen feststellen, daß mit Penfluridol in einem soziotherapeutischen Versuch eine aktivere Anpassung erzielt wird als mit Haloperidol. Schließlich muß eine unerwünschte Sedierung vermieden werden, wenn die Patienten in ihrer familiären und beruflichen Umwelt unter ambulanter neuroleptischer Behandlung die erforderlichen Leistungen erbringen sollen. Da zugleich ein Rezidiv durch eine medikamentöse Therapie verhindert werden muß, bietet sich Penfluridol als Mittel zur Erhaltungstherapie an.

H. Zusammenfassung

Vom 15. Februar bis 5. Juni 1970 wurde an der Landesnervenklinik Alzey die Versuchssubstanz Penfluridol, ein Diphenylbutylpiperidin-Derivat, auf ihre neuroleptische Wirksamkeit und Depotwirkung geprüft. In die Untersuchung wurden insgesamt 297 schizophrene Patienten mit produktiver Symptomatik und mindestens 1 1/2-jähriger Krankheitsdauer einbezogen.

Die Untersuchung wurde mit Hilfe von standardisierten, skalierten Befunderhebungen durchgeführt. Insgesamt wurden 27 psychopathologische und 61 somatische Merkmale berücksichtigt.

Die Versuchssubstanz wurde mit der kliniküblichen Therapie verglichen und in einem Doppel-Blind-Versuch Placebo gegenübergestellt.

Die statistische Auswertung der Untersuchungsdaten bezog sich auf 84, bzw. 72 Patienten und wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat- und Bowker-Tests durchgeführt.

Nach den Untersuchungsergebnissen kann Penfluridol als ein potentes Neuroleptikum mit antipsychotischem Effekt angesehen werden. Auffällig am Wirkungsprofil ist das Fehlen ausgeprägter sedierender Eigenschaften. Penfluridol zeigt charakteristische extrapyramidale Begleiteffekte. Das Versuchspräparat ist bei schizophrenen Psychosen indiziert, die sich nicht durch psychomotorische Erregtheit und Spannungszustände auszeichnen. In der sozialpsychiatrischen Rehabilitation scheint Penfluridol zur ambulanten Therapie schizophrener Psychosen besonders geeignet, da wegen dem Fehlen einer ausgeprägten Sedationswirkung die Psychomotorik und emotionale Reagibilität nur wenig beeinträchtigt sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Angst J., Battegay R., Bente D., Berner P., Broeren W., Cornu F., Dick P., Engelmeier M.-P., Heimann H., Heinrich K., Helmchen H., Hippius H., Pöldinger W., Schmidlin P., Schmitt W. und P. Weis
Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969), 399-405
- 2 Baeyer W. von
Zur klinischen Erprobung der Psychopharmaka. In:
Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmakopsychiatrie, hrsg.v.Achelis J.D. und H.v. Dittfurth;
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 3 Baro F., Brugmans J., Dom R. und R.van Lommel
Maintenance therapy of chronic psychotic patients with a weekly oral dose of R 16341. A controlled and double-blind study.
J. clin. Pharmacol. 10 (1970), 330
- 4 Battegay R.
Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptika als Kriterien zu ihrer Differenzierung
Nervenarzt 37 (1966), 552-556
- 5 Bente D., Engelmeier M.-P., Heinrich K., Hippius H. und W.Schmitt
Methodische Gesichtspunkte zur klinischen Prüfung psychotroper Medikamente. Med. Exp. (Basel) 2 (1960), 68-72
- 6 Bente D., Engelmeier M.-P., Heinrich K., Hippius H. und W.Schmitt
Zur Dokumentation medikamentöser Wirkungen bei der psychiatrischen Pharmakotherapie.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 11 (1961), 886-889
- 7 Bobon J., Melon J., Mormont C., Dufrasne M. und A. Pinchard
Neuroleptiques à longue durée d'action. III. Etude pilote du penfluridol (R 16 341).
Acta psychiat, belg. 70 (1970), 523-551

- 8 Brugmans J.
Briefliche Mitteilung durch Janssen GmbH. Düsseldorf, 1969
- 9 Degkwitz R.
Leitfaden der Psychopharmakologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967
- 10 Degkwitz R.
Wirkungsprinzipien moderner Psychopharmaka. In:
Pharmako-psychiatrische Probleme in Klinik und Praxis,
hrsg.v. Heinrich K.; F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1969
- 11 Eicke W.-J.
Über die Differenzierung psychotischer Vorsymptome unter pharmako-
psychiatrischen Aspekten. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopatho-
logie, hrsg.v. Kranz H. und K. Heinrich; Georg Thieme Verlag, Stutt-
gart 1967
- 12 Haase H.-J.
Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms
bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung.
Nervenarzt 25 (1954) 486-492
- 13 Haase H.-J.
Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und
seine Beziehungen zu extrapyramidalen Symptomen.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 29 (1961), 245-268
- 14 Haase H.-J.
Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 505
- 15 Haase H.-J.
Untersuchungen eines Langzeitneuroleptikums aus der Gruppe der
Butyrophenone unter Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle.
Med. Welt (Berl.) 44 (1967), 2652
- 16 Haase H.-J.
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten.
Janssen GmbH, Düsseldorf 1969

- 17 Hamilton M.
A controlled trial of thiopropazate dihydrochloride (Darlatan), chlorpromazin and occupational therapie in chronic schizophrenics, J.Ment.Sci. 106 (1966), 40
- 18 Heinrich K.
Der Begriff der sogenannten psychischen Eigenwirkung der Psychopharmaka und das Problem ihres Zusammenhangs mit dem therapeutischen Effekt. - Diskussionsbemerkung-
In: Probleme der Pharmakopsychiatrie. Starnberger Gespräche, hrsg.v. Scholibo Th.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- 19 Heinrich K.
Ambulante Therapie mit Psychopharmaka. Hippokrates (Stuttg.) 36 (1965), 957-962
- 20 Heinrich K.
Zur Bedeutung des postremissiven Erschöpfungs-Syndrom für die Rehabilitation Schizophrener. Nervenarzt 38 (1967), 487-491
- 21 Heinrich K.
Zur Bedeutung des Depot-Neurolepticums Fluphenazin-decanoat für die Therapie schizophrener Psychosen.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969), 502-503
- 22 Heinrich K.
Über die Grundlagen und Indikationen der psychiatrischen Psychopharmako-Therapie. Therapiewoche 19 (1969), 1226-1236
- 23 Helmchen H.
Delirante Abläufe unter psychiatrischer Pharmakotherapie.
Arch. Psychiat, Nervenkr. 202 (1961), 395-411
- 24 Helmchen H.
Bedingungskonstellationen paranoid-halluzinatorischer Syndrome.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968
- 25 Helmchen H. und H. Hippius
Erscheinungsweise depressiver Syndrome unter der Therapie mit Neuroleptika. In: Pharmako-psychiatrische Probleme in Klinik und Praxis, hrsg.v. Heinrich K.; F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1969

- 26 Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L.,
Lenaerts F.M., Verbruggen F.J., van Nueten J.M. and W.K.A.Schaper
The pharmacology of Penfluridol (R 16 341) a new potent and
orally long-acting neuroleptic drug.
Europ. J. Pharmacol. 11 (1970), 139-154.
- 27 Janzarik W.
Der Aufbau schizophrener Psychosen aus der Sicht der pharmako-
therapeutischen Erfahrungen. In: Neuroleptie und Schizophrenie,
hrsg.v. Kranz H. und K. Heinrich; Georg Thieme Verlag, Stuttg.1962
- 28 Lienert G.A.
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan, 1962
- 29 Van Lommel R., Dom R. and F. Baro
Interaction between neuroleptic therapy and sociotherapeutic
approach. An investigation with Penfluridol and Haloperidol.
Seventh Congress of the Collegium Internationale, Neuro-Psycho-
pharmacologicum, Prague, Czechoslovakia, August 1970
- 30 Overall J.E. and D.R. Gorham
The brief psychiatric rating scale. Psychological Reports
10 (1962), 799
- 31 Petrilowitsch N.
Diskussionsbemerkung in: Begleitwirkungen und Mißerfolge der
psychiatrischen Pharmakotherapie, hrsg.v. Kranz H. und K.Heinrich;
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- 32 Pöldinger W.
Kompendium der Psychopharmakotherapie. Wissenschaftlicher Dienst,
Roche, Grenzach/Baden 1967
- 33 Quaschnig M.
Methodik und Ergebnisse vergleichender pharmakopsychiatrischer
Wirksamkeitsuntersuchungen mit dem Neuroleptikum Pimozide.
Med.Diss. Mainz 1969

- 34 Schmitt W.
Psychopahtologie - Dokumentation - Statistik: Versuch einer
Synthese. In: Psychopathologie heute. Festschrift für Kurt
Schneider, hrsg.v.H. Kranz; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- 35 Venables P.H. and N.O'Connor
A short scale for rating paranoid schizophrenia.
J.Ment.Sci. 105 (1959), 815
- 36 Wing J.K.
A simple reliable subclassification of chronic schizophrenia.
J.Ment.Sci. 107 (1961), 815

Personalfragebogen

Datum:

Tag	Monat	Jahr
-----	-------	------

	1	2	3	4	5	
Lfd. Nr.						
Karten-Nr.						6
1. <u>Geschlecht des Patienten:</u>						7
<u>männlich</u> (1)						8
weiblich						
nicht schwanger (2)						
schwanger						
1.-3. Monat (3)						
4.-6. Monat (4)						
7.-9. Monat (5)						
2. <u>Muttersprache</u>						9
<u>deutsch</u> (1)						
andere (2)						
3. <u>Geburtsdatum</u>						10
						11
						12
						13
						14
						15
4. <u>Berufliche Stellung</u>						16
in Ausbildung (1)						
selbständig (2)						
unselbständig (3)						
} beruflicher Abstieg (4)						
hat gelegentlich gearbeitet (5)						
hat niemals gearbeitet (6)						
Hausfrau (7)						
Ruhestand/berentet (8)						
anderes (9)						
5. <u>Familienstand</u>						17
ledig (1)						
verheiratet (2)						
getrennt (einschließlich geschieden) (3)						
geschieden, wiederverheiratet (4)						
verwitwet, wiederverheiratet (5)						
verwitwet (6)						

9. <u>Welches war der letzte Schulabschlussgrad des Patienten?</u>	Volksschule (1) Mittelschule (2) Fachschule (3) Oberschule (4) Universität (5)
12. <u>Alter bei erster psychiatrischer Hospitalisierung (in Jahren):</u>	unter 20 (1) 20 – 30 (2) 31 – 40 (3) 41 – 50 (4) 51 – 60 (5) über 60 (6)
13. <u>Anzahl der psychiatrischen Hospitalisierungen:</u>	
14. <u>Dauer der gegenwärtigen Hospitalisierung (in Monaten):</u>	1 – 6 (1) 7 – 12 (2) 13 – 18 (3) 19 – 24 (4) 25 – 30 (5) 31 – 36 (6) mehr als 36 (7)

18. Diagnose

(gemäß dem internationalen Verzeichnis (ICD) der WHO)

Einfache Form (2950)

Primäre Schizophrenie
Schizophrenia simplex

Hebephrene Form (2951)

Hebephrene Schizophrenie
Hebephrenie

Katatone Form (2952)

Katatone Schizophrenie
Katatonie

Paranoide Form (2953)

Paranoide Schizophrenie
Paraphrene Schizophrenie

Akute schizophrene Episode (2954)

ausschließlich akute Schizophrenie
der oben ausgeführten Formen
Akute schizophrene Attacke
Akute Schizophrenie o. n. A.
Schizophrene Episode

Latente Schizophrenie (2955)

Latente schizophrene Reaktion
Schizophrenie:

pseudoneurotische
pseudopsychopathische

Residuale Schizophrenie (2956)

Restzustand nach Schizophrenie
Schizophrener Defekt

Schizo- affektive Form (2957)

Schizo- affektive Psychose
Schizophrene und affektive Mischpsychose

Sonstige Formen (2958)

Atypische Formen der Schizophrenie
Infantiler Autismus
Schizophrenie bei Kindern o. n. A.
Schizophrenieforme Attacke oder Psychose
Sonstige näher bezeichnete Schizophrenie,
die nicht unter Pos.-Nrnr.
2950 - 2957 einzuordnen ist.

N. n. bez. Schizophrenie (2959)

Dementia praecox o. n. A.
Schizophrene Reaktion o. n. A.
Schizophrenie o. n. A.

Diagnose im Klartext: _____

67
68
69
70

19. <u>Zusätzliche psychische Erkrankung</u> <u>vorhanden</u> (Schlüssel: ICD der WHO) <u>nicht vorhanden</u> (0000) Diagnose im Klartext: _____ _____ _____		71				
		72				
		73				
		74				
20. <u>Zusätzliche körperliche Erkrankungen während der Untersuchung</u> <u>vorhanden</u> (1) <u>nicht vorhanden</u> (2) Diagnose im Klartext: _____ _____ _____		75				
	<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>U</td> <td>7</td> </tr> </table>	2	1	U	7	77 78 79 80
2	1	U	7			

Stadium:
Fragebogen

Datum:

Tag	Monat	Jahr

Beantworten Sie bitte die Fragen 1–16 dieses Fragebogens nach einer psychiatrischen Exploration des Patienten, die ungefähr 20 Minuten gedauert hat. Wählen Sie jeweils die Antwort aus, die den Patienten am Tage der Untersuchung am besten beschreibt.

Unter der Rubrik „Kommentar“ halten Sie bitte Ihren Eindruck vom Patienten im Vergleich zu früheren Untersuchungen fest.

1. War der Patient widerstrebend, unfreundlich, ärgerlich **und** unkooperativ während der Exploration?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Haben Sie das Gefühl, daß eine „emotionale Schranke“ zwischen Ihnen und dem Patienten besteht?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Glauben Sie, daß dieser Patient in einer Gruppe infolge seiner bizarren und/oder manierten Verhaltensweisen auffiele?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

4. Würden Sie sagen, daß die sprachlichen und psychomotorischen Entäußerungen bei dem Patienten nach Intensität und Häufigkeit herabgesetzt sind?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

5. Haben Sie den Eindruck, wenn Sie den Patienten anschauen, daß er nervös und gespannt ist?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

6. Haben Sie den Eindruck, daß der Patient traurig, mutlos, pessimistisch, hoffnungslos, hilflos und schwermütig ist?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

7. Ist der Patient mehr als normal auf körperliche Gesundheit bedacht?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

8. Äußert der Patient Schuldgefühle mit abnormer Intensität?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

9. Spricht der Patient mit Überzeugung über seine ungewöhnliche Fähigkeit oder Macht?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

10. Würden Sie sagen, daß der Patient bizarre, erstaunliche oder überraschende Einfälle hat?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

11. Wenn Sie dem Patienten zuhörten, hatten Sie dann den Eindruck, daß seine Gedankengänge verworren, unzusammenhängend oder ungeordnet sind?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

12. Sind Sie vollkommen davon überzeugt, daß der Patient kürzlich echte Halluzinationen erlebt hat?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

13. Sprach der Patient mit Ihnen über seine Animosität, Verachtung, Feindseligkeit und Geringschätzung gegenüber anderen?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

14. Verdächtigt und klagt der Patient andere Leute und Mächte an, böse Absichten ihm gegenüber zu hegen, oder glaubt er, daß er verfolgt wurde?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

15. Scheint Ihnen der Patient, nach seinen Äußerungen, sich übermäßig betroffen zu fühlen bzw. übermäßig besorgt oder ängstlich hinsichtlich der Gegenwart oder der Zukunft zu sein?

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur diskret
☐ ja, in jedem Fall
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

☐ unmöglich zu sagen,
siehe Frage 17

16. Haben Sie den Eindruck, daß der Patient emotional indifferent ist und einen augenscheinlichen Mangel an normalen Gefühlen oder affektierter Beteiligung zeigt?

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

Bitte, beantworten Sie die folgenden Fragen so gut es geht – wenn notwendig, nach Diskussion mit dem Pflegepersonal – über das Verhalten des Patienten während der letzten Woche.

17. Die Sprache

- ☐ normale Sprache und Konversation
- ☐ schweigsam, keine echte Konversation
- ☐ spricht nur wenige Wörter oder unzusammenhängende, ungeordnete Sprache
- ☐ gelegentliches Murmeln oder unverständliche Sprache
- ☐ schweigt

Kommentar:

18. Drohendes oder gewalttätiges Benehmen

- ☐ nie solch ein Benehmen gesehen
- ☐ droht durch Gesten oder beschimpft die Umgebung, hat jedoch niemanden geschlagen
- ☐ wurde gegen die Umgebung tätlich oder zerstörte einen Gegenstand (z. B. Kleidung, Fenster etc.) während der Woche

Kommentar:

*Fragen 17 und 25 sind modifiziert nach Hamilton (3)

Fragen 18, 22, 23 24 sind modifiziert nach Wing (4)

Fragen 19, 20, 21, sind modifiziert nach Venables (5)

19. Wie gut ist der Patient örtlich orientiert?

Weiß der Patient, (a) daß er sich im Krankenhaus befindet?

(b) wo das Krankenhaus ist? (c) den Namen des Krankenhauses?

☐

normal

Kommentar:

☐

manchmal irrt er sich

☐

leichte Desorientiertheit

☐

völlige Desorientiertheit

20. Wie gut ist der Patient zeitlich orientiert?

Weiß er z. B. (a) die Jahreszeit? (b) den Monat? (c) das Kalenderjahr?

(d) den Wochentag? (e) wie lange er schon im Krankenhaus ist?

☐

normal

Kommentar:

☐

manchmal irrt er sich

☐

leichte Desorientiertheit

☐

völlige Desorientiertheit

21. Hält sich der Patient gewöhnlich sauber oder muß er daran erinnert werden, sich zu waschen oder muß er gewaschen werden? Pflegt und kämmt sich der Patient oder sind seine Kleider in Unordnung oder mit Nahrung, Schmutz oder Fäzes beschmutzt?

☐

reinlicher und sauberer als die meisten Patienten seiner Umgebung

Kommentar:

☐

so sauber und reinlich wie die meisten Patienten

☐

unterdurchschnittlich an Sauberkeit und Reinlichkeit

☐

besonders nachlässig und schmutzig

☐

erfordert eine besondere Pflege, näßt ein und beschmutzt sich selbst

22. Kontaktstörungen

☐

normaler Kontakt zur Umwelt

Kommentar:

☐

kontaktarm und einsam, würde aber gerne mit anderen mehr in Kontakt treten, wenn man ihn dazu ermutigte

☐

nahm nie mit anderen Kontakt auf, auch wenn er dazu aufgefordert wurde

23. Freizeitinteressen

- ☐ zeigt normale, spontane Interessen Kommentar:
- ☐ zeigt nur sehr geringes Interesse,
könnte aber überredet werden, fernzusehen,
Zeitung zu lesen, an Spielen teilzunehmen etc.
für eine gewisse Zeit
- ☐ zeigt keinerlei Interesse an irgendwelchen Dingen:
sieht nicht fern, liest keine Zeitungen,
spielt keine Spiele etc., auch nicht,
wenn er dazu aufgefordert wird

24. Verhalten zur Arbeit

- ☐ normales Verhalten, kooperativ Kommentar:
- ☐ kann einfache Verrichtungen entsprechend
seinen Fähigkeiten ausführen
- ☐ benötigt einige Aufsicht
- ☐ benötigt ständige Aufsicht und Antrieb von außen
- ☐ verweigert entweder aktiv oder passiv
die Arbeit oder ist absolut unfähig zu arbeiten

25. Verhalten bei den Mahlzeiten

- ☐ normale Verhaltensweisen Kommentar:
- ☐ eigentümliches Verhalten und
unkooperativ gegenüber anderen
- ☐ stiehlt Nahrung und nimmt anderen
das Essen weg
- ☐ verschlingt gierig die Speisen,
benutzt selten ein Besteck
- ☐ Aufforderung zum Essen notwendig

26. Zeigt der Patient tagsüber eine unerwünschte Sedierung?

- ☐ absolut nicht Kommentar:
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur diskret
- ☐ ja, in jedem Fall
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

27. Beobachteten Sie irgendwelche anderen erwünschten oder unerwünschten Phänomene?
Bitte, erläutern Sie, wenn es wichtig ist.

☐

nein

☐

wünschenswert

Kommentar:

☐

ja

☐

nicht erwünscht

Stadium:
Somatischer Befund

Datum:

Tag	Monat	Jahr

Beantworten Sie bitte die Fragen dieses Fragebogens nach einer somatischen Untersuchung des Patienten. Wählen Sie jeweils die Antwort aus, die den Patienten am Tage der Untersuchung am besten beschreibt.
Unter der Rubrik „Kommentar“ halten Sie bitte Ihren Eindruck vom Patienten im Vergleich zu früheren Untersuchungen fest.

I. Schlafstörungen:

1. Einschlafstörung

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Durchschlafstörung

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Verkürzung der Schlafdauer

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

dieselben sind dem AMP-System entnommen (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie)

4. Einschlafneigung am Tage

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

5. Müdigkeit

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

6. Verstärkte Traumfähigkeit

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

7. Andere Störungen

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

II. Appetenzstörungen

1. Appetit vermindert

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Appetit vermehrt

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Durst vermehrt

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

4. Andere Störungen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

III. Vegetative Symptome

1. Nasenatmung behindert

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Hypersalivation

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Seborrhoe

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

4. Akkommodationsstörungen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

5. Übelkeit

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

6. Erbrechen

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

7. Obstipation

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

8. Diarrhoe

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

9. Miktionserschwerung

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

10. Hitzegefühl

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

11. Frösteln

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

12. Flush

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

13. Schwitzen

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

14. Atemstörungen

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

15. „Kopfdruck“ o. ä.

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

16. Herzsensationen

- ☐ absolut nicht
☐ fraglich, ist schwer zu sagen
☐ ja, aber nur gering
☐ ja, ziemlich stark
☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

17. Schwindel

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

18. Kollaps

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

19. Mundtrockenheit

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

20. Andere

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

IV. Weitere körperliche Symptome

1. Ödeme

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Kreislaufabhängige Komplikationen (z. B. Myocard-Inf.)

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Thrombosen und Thrombophlebitiden

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

4. Embolie

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

5. Galaktorrhoe

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

6. Menstruationsstörungen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

7. Lokale Injektionskomplikationen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

8. Pruritus

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

9. „Photosensibilität“

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

10. Parästhesien

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

11. Exantheme

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

12. Ikterus

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

13. Andere

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

V. Konstitutionstypus

Kommentar:

- ☐ leptosom
- ☐ lept.-athl.
- ☐ athletisch
- ☐ athl.-pykn.
- ☐ pyknisch
- ☐ dysplastisch
- ☐ nicht beurteilbar
- ☐ bes. Auffälligkeiten

VI. Neurologische Symptome

1. Muskeltonus erhöht

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

2. Muskeltonus erniedrigt

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

3. Feinschlägiger Tremor

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

4. Mittel- und grobschlägiger Tremor

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

5. Nystagmus

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

6. Paroxysmale Dyskinesen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

7. „Persistierende“ Hyperkinesen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

8. Hypokinese

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

9 Paresen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

10. Pyramidenbahnzeichen

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

11. Ataxie

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

12. Andere neurologische Symptome

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

13. Akathisie

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

14. Primitiv-Reflexe

- ☐ absolut nicht
- ☐ fraglich, ist schwer zu sagen
- ☐ ja, aber nur gering
- ☐ ja, ziemlich stark
- ☐ ja, könnte kaum ausgeprägter sein

Kommentar:

VII. Cerebrale Krampfanfälle

- ☐ nein
- ☐ generalisiert
- ☐ Jackson-
- ☐ andere
- ☐ fraglich

Kommentar:

Stadium:

Handschrift-Test unter:

Datum:

Tag	Monat	Jahr
-----	-------	------

Bitten Sie den Patienten, folgenden Vers zu schreiben in normaler Handschrift dreimal unmittelbar nacheinander. Die Zeit, die für die drei Vierzeiler-Verse benötigt wird, sollte nicht länger als 4 Minuten dauern (6).

Üb immer Treu' und Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
und weiche keinen Finger breit
von Gottes Wegen ab.

Tab. 14: Häufigkeitsverteilungen der Intensitätsausprägung für die Merkmale, die unter Placebo-, bzw. Penfluridolapplikation im Chi-Quadrat-Test einen statistisch relevanten Unterschied aufweisen.

Gruppe X = unter Penfluridol ausgeschiedene Patienten

Gruppe P = Gruppe A aus Stadium III ohne die vier nachträglich unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten

IG	Gespanntheit				Depression				Angst			
	Placebo		Penfluridol		Placebo		Penfluridol		Placebo		Penfluridol	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P
1	0	3	0	12	2	27	5	24	3	20	5	26
2	0	1	0	7	2	3	1	7	3	6	2	7
3	0	9	1	15	2	7	0	5	1	5	0	4
4	5	19	7	4	4	1	3	2	2	7	3	1
5	5	6	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0

IG	Gewalttätigkeit				Verk.d.Schlafdauer				Appetit vermindert			
	Placebo		Penfluridol		Placebo		Penfluridol		Placebo		Penfluridol	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P
1	5	24	4	32	1	18	3	20	5	23	5	29
2	1	8	0	3	0	3	0	6	0	5	1	4
3	4	6	6	3	1	2	1	5	1	3	0	3
4	-	-	-	-	4	10	4	7	4	7	3	2
5	-	-	-	-	4	5	2	0	0	0	1	0

IG	Muskeltonus erhöht			
	Placebo		Penfluridol	
	Gruppe		Gruppe	
	X	P	X	P
1	6	27	2	26
2	2	6	4	2
3	1	3	2	7
4	1	1	1	3
5	0	1	1	0

IG = Intensitätsgrad

Tab. 15: Häufigkeitsverteilungen der Intensitätsausprägung für die Merkmale, die in Stadium II oder III, bzw. II oder IV einen statistisch relevanten Unterschied aufweisen.
Gruppe A = Penfluridol in Stadium III; Gruppe B = Basistherapie in Stadium III; Gruppe C = Penfluridol in Stadium IV; Gruppe D = Placebo in Stadium IV; In Stadium II alle Gruppen = Placebo

IG	Mot.Retardierung				Gespanntheit				Sedierung			
	Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. III	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	32	22	32	15	3	5	12	14	31	30	27	10
2	1	9	4	5	1	5	7	9	11	9	9	5
3	6	5	2	13	9	7	16	15	0	2	5	20
4	2	3	4	7	20	19	7	4	0	1	1	7
5	1	3	0	2	9	6	0	0	0	0	0	0

IG	Einschlafstörg.				Durchschlafstörg.				Schlafdauer			
	Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. III	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	19	23	23	37	15	20	19	34	18	23	20	37
2	3	6	7	3	4	5	4	3	3	8	6	2
3	6	2	6	2	4	1	9	3	2	0	6	2
4	8	9	6	0	8	13	10	2	13	7	10	1
5	6	2	0	0	11	3	0	0	6	4	0	0

IG	Schlaf am Tag		Müdigkeit		Schwitzen								
	Stad. II	Stad. III	Stad. II	Stad. III	Stad. II	Stad. III							
	Gruppe	Gruppe	Gruppe	Gruppe	Gruppe	Gruppe							
	A	B	A	B	A	B							
1	25	21	18	10	26	29	25	25	29	31			
2	10	11	5	4	10	9	7	2	4	4	3	3	
3	7	9	18	18	3	2	7	9	6	5	9	2	
4	0	1	1	10	3	2	3	20	6	7	1	6	
5	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0

[illegible]

Tab. 15

IG	Hypokinese				Emot. Schranke				Gespanntheit			
	Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. IV		Stad. II		Stad. IV	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	A	B	A	B	C	D	C	D	C	D	C	D
1	23	19	18	7	7	16	20	13	3	5	6	6
2	10	16	7	9	8	1	7	3	2	3	13	1
3	7	5	14	18	12	14	5	12	9	4	14	13
4	2	2	2	8	6	2	4	5	15	20	3	13
5	0	0	1	0	3	3	0	3	7	4	0	3

IG	Halluzinationen				Einschlafstörg.				Schlafdauer			
	Stad. II		Stad. IV		Stad. II		Stad. IV		Stad. II		Stad. IV	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
1	14	10	16	17	19	19	19	16	21	17	17	17
2	10	10	9	2	5	4	6	3	4	4	7	2
3	4	4	5	0	3	3	4	0	0	2	6	2
4	5	6	6	14	8	5	7	17	7	9	6	15
5	3	6	0	3	1	5	0	0	4	4	0	0

IG	Muskeltonus erh.				Hypokinese			
	Stad. II		Stad. IV		Stad. II		Stad. IV	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	C	D	C	D	C	D	C	D
1	25	26	20	26	18	17	11	19
2	7	5	6	9	9	13	5	9
3	2	4	6	0	8	3	16	7
4	1	1	4	1	1	3	4	1
5	1	0	0	0	0	0	0	0

AG	Schriftprobe				Schriftprobe			
	Stad. II		Stad. III		Stad. II		Stad. IV	
	Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe	
	A	B	A	B	C	D	C	D
0	29	25	11	10	24	20	7	15
1	1	2	12	15	1	1	12	5
2	0	0	6	1	0	0	6	1
3	0	0	1	1	0	0	0	0

Tab. 16: Merkmal "Gespanntheit"

Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e	9,50	5,54	12,67	8,71	1,58	38
	b	12	7	15	4	0	
	d	2,50	1,46	2,33	-4,71	-1,58	
Gruppe X	e	2,50	1,46	3,33	2,29	0,42	10
	b	0	0	1	7	2	
	d	-2,50	-1,46	-2,33	4,71	1,58	
Zus.		12	7	16	11	2	48

$$\alpha = 0,01$$

$$x_{\alpha}^2 = 13,28$$

$$F.G. = 4$$

$$x^2 = 26,88$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 17: Merkmal "Depression"

Gruppe P(Placebo) und X(Ausgesch.Pat.: Placebo) im Stadium II

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e	22,96	3,96	7,13	3,96		38
	b	27	3	7	1	-	
	d	4,04	-0,96	-0,13	-2,96		
Gruppe X	e	6,04	1,04	1,87	1,04		10
	b	2	2	2	4	-	
	d	-4,04	0,96	0,13	2,96		
Zus.		29	5	9	5	-	48

$$\alpha = 0,01$$

$$x_{\alpha}^2 = 11,35$$

$$F.G. = 3$$

$$x^2 = 15,15$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 18: Merkmal "Depression"

Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e	22,96	6,33	3,96	3,96	0,79	38
	b	24	7	5	2	0	
	d	1,04	0,67	1,04	-1,96	-0,79	
Gruppe X	e	6,04	1,67	1,04	1,04	0,21	10
	b	5	1	0	3	1	
	d	-1,04	-0,67	-1,04	1,96	0,79	
Zus.		29	8	5	5	1	48

$$\alpha = 0,05$$

$$x_{\alpha}^2 = 9,49$$

$$F.G. = 4$$

$$x^2 = 10,33$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Gruppe P = Gruppe A abzüglich der vier nachträglich unter Penfluridol ausgeschiedenen Patienten.

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz

IG = Intensitätsgrad

Tab. 19: Merkmal "Angst"
Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e 24,54	7,13	3,17	3,17		
	b 26	7	4	1	-	
	d 1,46	-0,13	0,83	-2,17		38
Gruppe X	e 6,46	1,87	0,83	0,83		
	b 5	2	0	3	-	
	d -1,46	0,13	-0,83	2,17		10
Zus.	31	9	4	4	-	48

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,82$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 8,59 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 20: Merkmal "Gewalttätigkeit"
Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e 28,50	2,38	7,13			
	b 32	3	3			
	d 3,50	0,62	-4,13			38
Gruppe X	e 7,50	0,62	1,87			
	b 4	0	6			
	d -3,50	-0,62	4,13			10
Zus.	36	3	9			48

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 9,21$$

$$F.G. = 2 \quad x^2 = 14,32 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 21: Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer"
Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e 18,21	4,75	4,75	8,71	1,58	
	b 20	6	5	7	0	
	d 1,79	1,25	0,25	-1,71	-1,58	38
Gruppe X	e 4,79	1,25	1,25	2,29	0,42	
	b 3	0	1	4	2	
	d -1,79	-1,25	-0,25	1,71	1,58	10
Zus.	23	6	6	11	2	48

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 9,49$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 11,70 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad; Für das Merkmal "Gewalttätigkeit" bestehen nur drei Beurteilungsmöglichkeiten.

Tab. 22: Merkmal "Appetit vermindert"
Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e	26,92	3,96	2,38	3,96	0,79	38
	b	29	4	3	2	0	
	d	2,08	0,04	0,62	-1,96	-0,79	
Gruppe X	e	7,08	1,04	0,62	1,04	0,21	10
	b	5	1	0	3	1	
	d	-2,08	-0,04	-0,62	1,96	0,79	
Zus.		34	5	3	5	1	48

$$\begin{aligned} \lambda &= 0,05 & x_{\lambda}^2 &= 9,49 \\ \text{F.G.} &= 4 & x^2 &= 10,02 & x^2 > x_{\lambda}^2 \end{aligned}$$

Tab. 23: Merkmal "Muskeltonus erhöht"
Gruppe P(Penfluridol) und X(Ausgesch.Pat.) im Stadium III

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe P	e	22,17	4,75	7,13	3,17	0,79	38
	b	26	2	7	3	0	
	d	3,83	-2,75	-0,13	-0,17	-0,79	
Gruppe X	e	5,83	1,25	1,87	0,83	0,21	10
	b	2	4	2	1	1	
	d	-3,83	2,75	0,13	0,17	0,79	
Zus.		28	6	9	4	1	48

$$\begin{aligned} \lambda &= 0,01 & x_{\lambda}^2 &= 13,28 \\ \text{F.G.} &= 4 & x^2 &= 14,68 & x^2 > x_{\lambda}^2 \end{aligned}$$

Tab. 24: Merkmal "Paranoide Schizophrenie"
Gruppe 1 = Alle Patienten aus Stadium III ohne die vier nachträglich unter Penfluridol ausgeschiedenen.
Gruppe 2 = Ausgeschiedene Patienten

Score				
Gruppe	ja	nein	Zus.	
Gruppe 1	e	28,45	51,55	80
	b	25	55	
	d	-3,45	3,45	
Gruppe 2	e	3,55	6,45	10
	b	7	3	
	d	3,45	-3,45	
Zus.	32	58	90	

$$\begin{aligned} \lambda &= 0,05 & x_{\lambda}^2 &= 3,841 \\ \text{F.G.} &= 1 & x^2 &= 5,825 & x^2 > x_{\lambda}^2 \end{aligned}$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 25: Merkmal "Motorische Retardierung"
Gruppe A(Placebo) und B(Placebo) im Stadium II

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	27	5	5,5	2,5	2	42
b	32	1	6	2	1	
d	5	-4	0,5	-0,5	-1	
Gruppe B e	27	5	5,5	2,5	2	42
b	22	9	5	3	3	
d	-5	4	-0,5	0,5	1	
Zus.	54	10	11	5	4	84

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 9,488$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 9,542 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab 26: Merkmal "Motorische Retardierung"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	23,5	4,5	7,5	5,5	1	42
b	32	4	2	4	0	
d	8,5	-0,5	-5,5	-1,5	-1	
Gruppe B e	23,5	4,5	7,5	5,5	1	42
b	15	5	13	7	2	
d	-8,5	0,5	5,5	1,5	1	
Zus.	47	9	15	11	2	84

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 13,277$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 17,144 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 27: Merkmal "Unerwünschte Sedierung"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	18,5	7	12,5	4		42
b	27	9	5	1	-	
d	8,5	2	-7,5	-3		
Gruppe B e	18,5	7	12,5	4		42
b	10	5	20	7	-	
d	-8,5	-2	7,5	3		
Zus.	37	14	25	8	-	84

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 11,345$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 22,454 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 28: Merkmal "Einschlafstörung"

Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	30	5	4	3		
b	23	7	6	6	-	42
d	-7	+2	2	3		
Gruppe B e	30	5	4	3		
b	37	3	2	0	-	42
d	7	-2	-2	-3		
Zus.	60	10	8	6	-	84

$$\alpha = 0,01$$

$$x_{\alpha}^2 = 11,345$$

$$F.G. = 3$$

$$x^2 = 12,866 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 29: Merkmal "Durchschlafstörung"

Gruppe A(penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	26,5	3,5	6	6		
b	19	4	9	10	-	42
d	-7,5	0,5	3	4		
Gruppe B e	26,5	3,5	6	6		
b	34	3	3	2	-	42
d	7,5	-0,5	-3	-4		
Zus.	53	7	12	12	-	84

$$\alpha = 0,01$$

$$x_{\alpha}^2 = 11,345$$

$$F.G. = 3$$

$$x^2 = 12,721 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 30: Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer"

Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe A e	28,5	4	4	5,5		
b	20	6	6	10	-	42
d	-8,5	2	2	4,5		
Gruppe B e	28,5	4	4	5,5		
b	37	2	2	1	-	42
d	8,5	-2	-2	-4,5		
Zus.	57	8	8	11	-	84

$$\alpha = 0,01$$

$$x_{\alpha}^2 = 11,345$$

$$F.G. = 3$$

$$x^2 = 16,434 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz

IG = Intensitätsgrad

Tab. 31: Merkmal "Einschlafneigung am Tag"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe							
Gruppe A	e	14	4,5	18	5,5		
	b	18	5	18	1	-	42
	d	4	0,5	0	-4,5		
Gruppe B	e	14	4,5	18	5,5		42
	b	10	4	18	10	-	
	d	-4	-0,5	0	4,5		
Zus.		28	9	36	11	-	84

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 9,760 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 32: Merkmal "Müdigkeit"
Gruppe A(penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe							
Gruppe A	e	17,5	4,5	8	11,5	0,5	
	b	25	7	7	3	0	42
	d	7,5	2,5	-1	-8,5	-0,5	
Gruppe B	e	17,5	4,5	8	11,5	0,5	
	b	10	2	9	20	1	42
	d	-7,5	-2,5	1	8,5	0,5	
Zus.		35	9	16	23	1	84

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 13,277$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 23,021 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 33: Merkmal "Schwitzen"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe							
Gruppe A	e	30	3	5,5	3,5		
	b	29	3	9	1	-	42
	d	-1	0	3,5	-2,5		
Gruppe B	e	30	3	5,5	3,5		
	b	31	3	2	6	-	42
	d	1	0	-3,5	2,5		
Zus.		60	6	11	7	-	84

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 8,093 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 34: Merkmal "Schwindel"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
e	34	2,5	3,5	2		
Gruppe A b	39	2	0	1	-	42
d	5	-0,5	-3,5	-1		
e	34	2,5	3,5	2		
Gruppe B b	29	3	7	3	-	42
d	-5	0,5	3,5	1		
Zus.	68	5	7	4	-	84

$$\alpha = 0,05 \quad x^2_{\alpha} = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 9,670 \quad x^2 > x^2_{\alpha}$$

Tab. 35: Merkmal "Mundtrockenheit"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
e	18,5	4,5	10	9,5		
Gruppe A b	23	5	12	2	-	42
d	5	0,5	2	-7,5		
e	18	4,5	10	9,5		
Gruppe B b	13	4	8	17	-	42
d	-5	-0,5	-2	7,5		
Zus.	36	9	20	19	-	84

$$\alpha = 0,01 \quad x^2_{\alpha} = 11,345$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 15,531 \quad x^2 > x^2_{\alpha}$$

Tab. 36: Merkmal "Hypokinese"
Gruppe A(Penfluridol) und B(Basistherapie) im Stadium III

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
e	12,5	8	16	5	0,5	
Gruppe A b	18	7	14	2	1	42
d	5,5	-1	-2	-3	0,5	
e	12,5	8	16	5	0,5	
Gruppe B b	7	9	18	8	0	42
d	-5,5	1	2	3	-0,5	
Zus.	25	16	32	10	1	84

$$\alpha = 0,05 \quad x^2_{\alpha} = 9,488$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 10,190 \quad x^2 > x^2_{\alpha}$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 37: Merkmal "Emotionale Schranke"
Gruppe C(Placebo) und D(Placebo) in Stadium II

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 11,5	4,5	13	4	3	36
	b 7	8	12	6	3	
	d -4,5	3,5	-1	2	0	
Gruppe D	e 11,5	4,5	13	4	3	36
	b 16	1	14	2	3	
	d 4,5	-3,5	1	-2	0	
Zus.	23	9	26	8	6	72

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 9,488$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 11,120 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 38: Merkmal "Gespanntheit"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 6	7	13,5	8	1,5	36
	b 6	13	14	3	0	
	d 0	6	0,5	-5	-1,5	
Gruppe D	e 6	7	13,5	8	1,5	36
	b 6	1	13	13	3	
	d 0	-6	-0,5	5	1,5	
Zus.	12	14	27	16	3	72

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 13,277$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 19,572 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 39: Merkmal "Halluzinationen"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 16,5	5,5	2,5	10	1,5	36
	b 16	9	5	6	0	
	d -0,5	3,5	2,5	-4	-1,5	
Gruppe D	e 16,5	5,5	2,5	10	1,5	36
	b 17	2	0	14	3	
	d 0,5	-3,5	-2,5	4	1,5	
Zus.	33	11	5	20	3	72

$$\alpha = 0,01 \quad x_{\alpha}^2 = 13,277$$

$$F.G. = 4 \quad x^2 = 15,684 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 40: Merkmal "Einschlafstörung"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 17,5	4,5	2	12		
	b 19	6	4	7	-	36
	d 1,5	1,5	2	-5		
Gruppe D	e 17,5	4,5	2	12		
	b 16	3	0	17	-	36
	d -1,5	-1,5	-2	5		
Zus.	35	9	4	24	-	72

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 9,423 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 41: Merkmal "Verkürzung der Schlafdauer"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 17	4,5	4	10,5		
	b 17	7	6	6	-	36
	d 0	2,5	2	-4,5		
Gruppe D	e 17	4,5	4	10,5		
	b 17	2	2	15	-	36
	d 0	-2,5	-2	4,5		
Zus.	34	9	8	21	-	72

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 8,634 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 42: Merkmal "Muskeltonus erhöht"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG						
Gruppe	1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e 23	7,5	3	2,5		
	b 20	6	6	4	-	36
	d -3	-1,5	3	1,5		
Gruppe D	e 23	7,5	3	2,5		
	b 26	9	0	1	-	36
	d 3	1,5	-3	-1,5		
Zus.	46	15	6	5	-	72

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 9,182 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad

Tab. 43: Merkmal "Hypokinese"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

IG							
Gruppe		1	2	3	4	5	Zus.
Gruppe C	e	15	7	11,5	2,5		
	b	11	5	16	4		
	d	-4	-2	4,5	1,5	-	36
Gruppe D	e	15	7	11,5	2,5		
	b	19	9	7	1		
	d	4	2	-4,5	-1,5	-	36
Zus.		30	14	23	5	-	72

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 7,815$$

$$F.G. = 3 \quad x^2 = 8,598 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 44: Merkmal "Schriftprobe"
Gruppe C(Penfluridol) und D(Placebo) im Stadium IV

AG						
Gruppe		0	1	2	3	Zus.
Gruppe C	e	11,96	9,24	3,80		
	b	7	12	6		
	d	-4,96	2,76	2,20	-	25
Gruppe D	e	10,04	7,76	3,20		
	b	15	5	1		
	d	4,96	-2,76	-2,20	-	21
Zus.		22	17	7	-	46

$$\alpha = 0,05 \quad x_{\alpha}^2 = 5,991$$

$$F.G. = 2 \quad x^2 = 9,084 \quad x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 45: Merkmal "Gespanntheit"
Gruppe A, Stadium II - Stadium III

Stad. II		IG	1	2	3	4	5	Summe	
Stad. III	1	3	1	5	3			12	$\alpha = 0,01$
	2			2	5			7	$F.G. = 10$
	3			2	10	4		16	$x_{\alpha}^2 = 23,21$
	4				2	5		7	$x^2 = 35,00$
	5								
	Summe	3	1	9	20	9		42	$x^2 > x_{\alpha}^2$

e = Erwartungswert; b = Beobachtungswert; d = Differenz
IG = Intensitätsgrad; ÄG = Änderungsgrad

Tab. 46: Merkmal "Gespanntheit"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	4	1	3	4	2	14
2	1	1	2	5		9
3		2	2	8	3	15
4		1		2	1	4
5						
Summe	5	5	7	19	6	42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 10$$

$$x_{\alpha}^2 = 23,21$$

$$x^2 = 23,67$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 47: Merkmal "Unerwünschte Sedierung"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	9	1				10
2	4	1				5
3	14	5	1			20
4	3	2	1	1		7
5						
Summe	30	9	2	1		42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 16,81$$

$$x^2 = 26,80$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 48: Merkmal "Einschlafneigung am Tag"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	8	2				10
2	2	2				4
3	9	3	6			18
4	2	4	3	1		10
5						
Summe	21	11	9	1		42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 16,81$$

$$x^2 = 21,00$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 49: Merkmal "Müdigkeit"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	8	2				10
2		2				2
3	8	1				9
4	12	4	2	2		20
5	1					1
Summe	29	9	2	2		42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 10$$

$$x_{\alpha}^2 = 23,21$$

$$x^2 = 30,00$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

IG = Intensitätsgrad

Tab. 50: Merkmal "Mundtrockenheit"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	12		1			13
2	1	2	1			4
3	6	1	1			8
4	11		1	5		17
5						
Summe	30	3	4	5		42

$$\alpha = 0,05$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 12,59$$

$$x^2 = 16,57$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 51: Merkmal "Feinschlägiger Tremor"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	4	1	3			8
2	6	2				8
3	9	3	2	1		15
4	1	5	5			11
5						
Summe	20	11	10	1		42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 16,81$$

$$x^2 = 18,24$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 52: Merkmal "Hypokinese"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	7					7
2	3	5	1			9
3	5	10	3			18
4	4	1	1	2		8
5						
Summe	19	16	5	2		42

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 16,81$$

$$x^2 = 21,36$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 53: Merkmal "Emotionale Schranke"
Gruppe C, Stadium II - Stadium IV

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	7	4	7	1	1	20
2		3	2	2		7
3			3	1	1	5
4		1		2	1	4
5						
Summe	7	8	12	6	3	36

$$\alpha = 0,05$$

$$F.G. = 10$$

$$x_{\alpha}^2 = 18,31$$

$$x^2 = 18,33$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

IG = Intensitätsgrad

Tab. 54: Merkmal "Gespanntheit"
Gruppe C, Stadium II - Stadium IV

Stad. II

IG	1	2	3	4	5	Summe
1	1		2	1	2	6
2	1	1	3	6	2	13
3	1	1	3	8	1	14
4			1		2	3
5						
Summe	3	2	9	15	7	36

$$\alpha = 0,05$$

$$F.G. = 10$$

$$x_{\alpha}^2 = 18,31$$

$$x^2 = 21,78$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 55: Merkmal "Schriftprobe"
Gruppe A, Stadium II - Stadium III

Stad. II

ÄG	0	1	2	3	Summe
0	11				11
1	12				12
2	5	1			6
3	1				1
Summe	29	1			30

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 16,81$$

$$x^2 = 19,00$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 56: Merkmal "Schriftprobe"
Gruppe B, Stadium II - Stadium III

Stad. II

ÄG	0	1	2	3	Summe
0	9	1			10
1	14	1			15
2	1				1
3	1				1
Summe	25	2			27

$$\alpha = 0,05$$

$$F.G. = 6$$

$$x_{\alpha}^2 = 12,59$$

$$x^2 = 13,27$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

Tab. 57: Merkmal "Schriftprobe"
Gruppe C, Stadium II- Stadium IV

Stad. II

ÄG	0	1	2	3	Summe
0	7				7
1	11	1			12
2	6				6
3					
Summe	24	1			25

$$\alpha = 0,01$$

$$F.G. = 3$$

$$x_{\alpha}^2 = 11,34$$

$$x^2 = 17,00$$

$$x^2 > x_{\alpha}^2$$

IG = Intensitätsgrad; ÄG = Änderungsgrad

Lebenslauf

Am 16. Juni 1943 wurde ich als zweites Kind des Diplom-Chemikers Dr. Franz Trimborn und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schnippenkötter, in Ludwigshafen/Rhein geboren. Mein Vater ist am 9. Oktober 1944 gefallen.

Nach drei Jahren Volksschule in Ludwigshafen besuchte ich von 1953 - 1962 das humanistische Karl-Friedrich-Gymnasium in Mannheim und legte dort die Reifeprüfung ab. Nach einem Semester Physikstudium und einem fast einjährigen Auslandsaufenthalt studierte ich an den Universitäten Mainz und München sechs Semester kath. Theologie und Philosophie. 1966 nahm ich in Mainz das Studium der Medizin auf und legte auch hier im Frühsommer 1972 das medizinische Staatsexamen ab.

Am 18. Juli 1969 heiratete ich die Volksschullehrerin Karla Bludau.

Seit August 1972 bin ich im Stadtkrankenhaus Rüsselsheim als Medizinalassistent tätig.

